

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Assistant Commissioner for Patents
United States Patent and Trademark
Office
Box PCT
Washington, D.C.20231
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

| | |
|--|--|
| Date of mailing (day/month/year) 19 October 2000 (19.10.00) | |
| International application No. PCT/EP00/01852 | Applicant's or agent's file reference 10640-Ugichem |
| International filing date (day/month/year) 03 March 2000 (03.03.00) | Priority date (day/month/year) 03 March 1999 (03.03.99) |
| Applicant BOCK, Holger et al | |

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

20 September 2000 (20.09.00)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:2. The election ☒ was☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

| | |
|---|---|
| The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35 | Authorized officer Juan Cruz Telephone No.: (41-22) 338.83.38 |
|---|---|

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

| | | | | | | | |
|----|------------------------------|----|--------------------------------------|----|--|----|-----------------------------------|
| AL | Albanien | ES | Spanien | LS | Lesotho | SI | Slowenien |
| AM | Armenien | FI | Finnland | LT | Litauen | SK | Slowakei |
| AT | Österreich | FR | Frankreich | LU | Luxemburg | SN | Senegal |
| AU | Australien | GA | Gabun | LV | Lettland | SZ | Swasiland |
| AZ | Aserbaidshan | GB | Vereinigtes Königreich | MC | Monaco | TD | Tschad |
| BA | Bosnien-Herzegowina | GE | Georgien | MD | Republik Moldau | TG | Togo |
| BB | Barbados | GH | Ghana | MG | Madagaskar | TJ | Tadschikistan |
| BE | Belgien | GN | Guinea | MK | Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien | TM | Turkmenistan |
| BF | Burkina Faso | GR | Griechenland | ML | Mali | TR | Türkei |
| BG | Bulgarien | HU | Ungarn | MN | Mongolei | TT | Trinidad und Tobago |
| BJ | Benin | IE | Irland | MR | Mauretanien | UA | Ukraine |
| BR | Brasilien | IL | Israel | MW | Malawi | UG | Uganda |
| BY | Belarus | IS | Island | MX | Mexiko | US | Vereinigte Staaten von Amerika |
| CA | Kanada | IT | Italien | NE | Niger | UZ | Usbekistan |
| CF | Zentralafrikanische Republik | JP | Japan | NL | Niederlande | VN | Vietnam |
| CG | Kongo | KE | Kenia | NO | Norwegen | YU | Jugoslawien |
| CH | Schweiz | KG | Kirgisistan | NZ | Neuseeland | ZW | Zimbabwe |
| CI | Côte d'Ivoire | KP | Demokratische Volksrepublik Korea | PL | Polen | | |
| CM | Kamerun | KR | Republik Korea | PT | Portugal | | |
| CN | China | KZ | Kasachstan | RO | Rumänien | | |
| CU | Kuba | LC | St. Lucia | RU | Russische Föderation | | |
| CZ | Tschechische Republik | LI | Liechtenstein | SD | Sudan | | |
| DE | Deutschland | LK | Sri Lanka | SE | Schweden | | |
| DK | Dänemark | LR | Liberia | SG | Singapur | | |
| EE | Estland | | | | | | |

Mit Phosphonsäureester-, Phosphonsäure- oder
Carbaboran-Funktionen substituierte Oligomere und die
entsprechenden PNA-Monomere

Die Erfindung betrifft neue Oligomere, die mit Phosphonsäure-ester-, Phosphonsäure- oder Carbaboran-Funktionen substituierte PNA-Einheiten enthalten sowie mit Phosphonsäureester-, Phosphonsäure- oder Carbaboran-Funktionen substituierte PNA-Monomere, aus denen die neuen Oligomere hergestellt werden.

Es ist bekannt, daß Peptidnukleinsäuren (PNAs) mit höherer Affinität an komplementäre Nukleinsäuren (DNA oder RNA) als ihre natürlichen Vorbilder binden können (M. Egholm, O. Buchardt, L. Christensen, C. Behrens, S.M. Freier, D.A. Driver, R.H. Berg, S.K. Kim, B. Norden, P.E. Nielsen, *Nature*, 1993, 365, 566-568. B. Hyrup, P.E. Nielsen, *Bioorg. Med. Chem.*, 1996, 4, 5-23).

Die Zellgängigkeit der bisher bekannten PNA-Oligomere ist aber im Gegensatz zu DNA bzw. RNA sehr gering. Der praktische Nutzen von PNAs als Antisense-Wirkstoffe hängt aber maßgeblich von deren intrazellulären Verfügbarkeit ab.

Es ist daher Aufgabe der vorliegenden Erfindung, Oligomere bereitzustellen, die wie PNAs an DNAs oder RNAs binden können, dabei aber eine verbesserte Zellgängigkeit aufweisen.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß gelöst von Verbindungen der Formel

W-U-Z

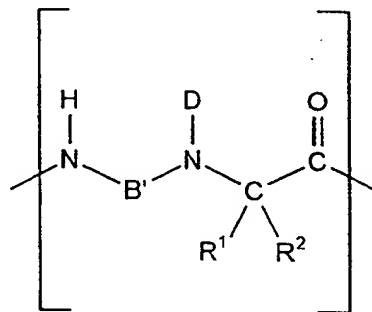
wobei W ein H-Atom, eine Aminosäure- oder PNA-Einheit sein kann.

U enthält mindestens eine Einheit der Formel Y und gegebenenfalls eine oder mehrere Aminosäure- und/oder PNA-Einheiten.

Z kann eine OH-Funktion, eine Aminosäure-, oder PNA-Einheit sein.

Die Erfinder haben nämlich gefunden, daß vor allem die Einführung einer oder mehrerer Phosphonsäure- bzw. Phosphonsäureester-Funktionen, aber auch die Einführung einer oder mehrerer Carba-boran-Funktionen in die Seitenkette zu einer Erhöhung der Zellgängigkeit von PNA- oder PNA-analogen Oligomeren führt.

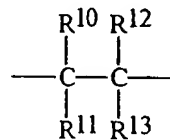
Y ist eine Einheit der Formel



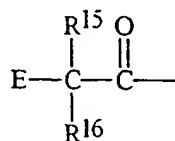
Y

,worin

B' eine Gruppe der Formel,



D eine Gruppe der Formel,



ist.

Die Reste R^{10} bis R^{13} können jeweils unabhängig voneinander bis zu 20 C-Atome, bevorzugt 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atome umfassen. Sie können unabhängig voneinander H-Atome, unsubstituierte Alkyl-, Alkenyl-, Alkaryl-, Aryl-, oder alicyclische Reste sein, wobei die Reste verzweigt oder unverzweigt sind, bevorzugt sind diese Reste H-Atome.

Optional können jeweils zwei der Reste R^{10} bis R^{13} , die durch bis zu zwei Kohlenstoffatome voneinander getrennt sind, Bestandteile eines gemeinsamen Ringsystems sein, wobei dieses Ringsystem ein unsubstituierter oder mit einem verzweigten oder unverzweigten C_1 - C_5 Alkylrest substituierter alicyclischer Monocyclus (3-8 Ringatome) oder ein Phenyl-Ring ist, bevorzugt ist dieses Ringsystem ein unsubstituierter Cyclopentyl-, Cyclohexyl- oder Phenyl-Ring.

Die Reste R^{15} und R^{16} können jeweils unabhängig voneinander bis zu 20 C-Atome, bevorzugt 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atome umfassen. Sie werden unabhängig voneinander ausgewählt aus H-Atomen, unsubstituierten Alkyl-, Alkenyl-, Alkaryl-, Aryl-, oder alicyclischen Resten, wobei die Reste verzweigt oder unverzweigt sind, noch stärker bevorzugt sind diese Reste H-Atome.

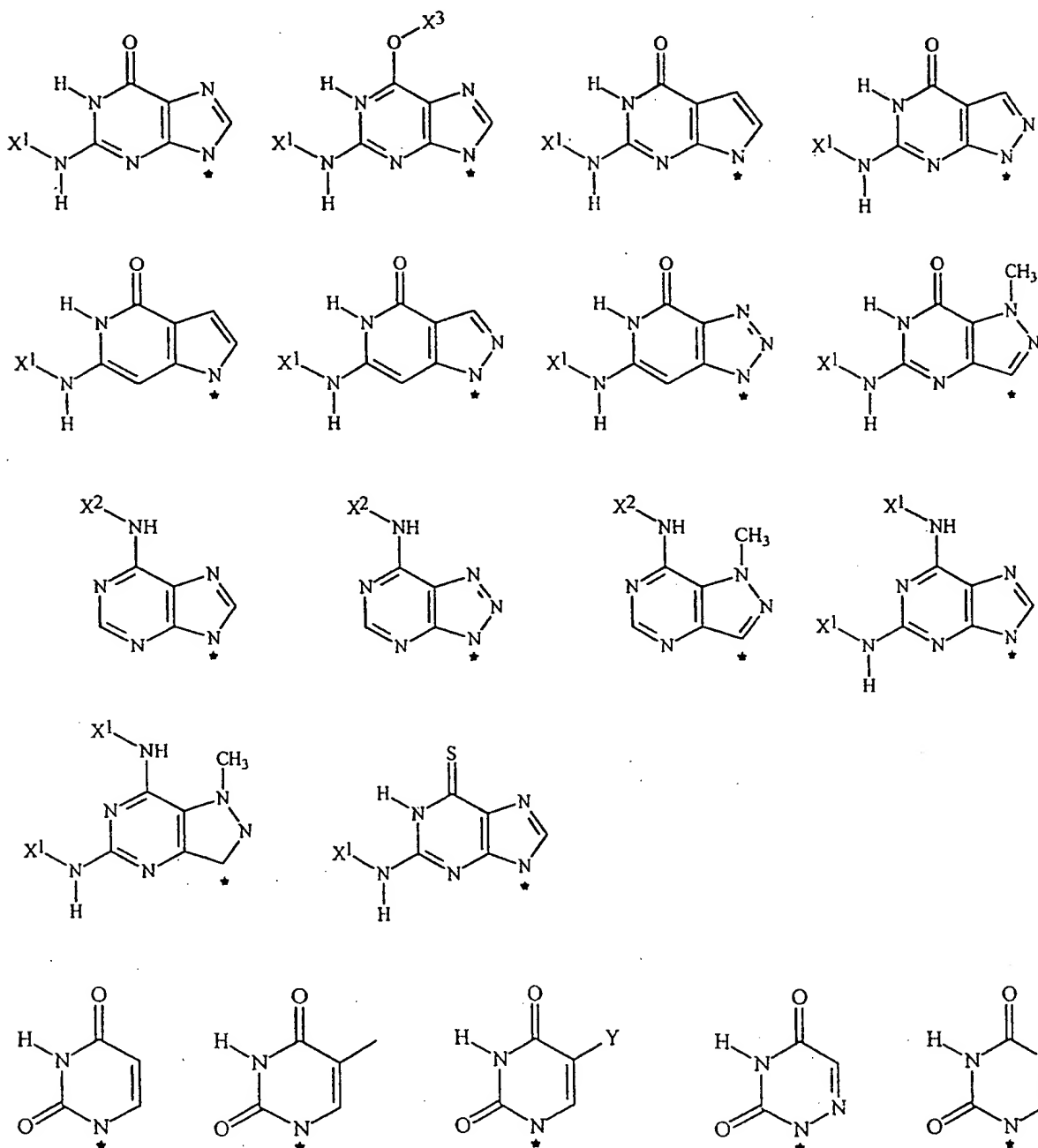
Optional können die Reste R^{15} und R^{16} Bestandteile eines gemeinsamen Ringsystems sein, wobei dieses Ringsystem ein unsubstituierter oder mit einem verzweigten oder unverzweigten C_1 - C_5 Alkylrest substituierter alicyclischer Monocyclus (3-6 Ringatome) ist. Bevorzugt ist dieses Ringsystem ein unsubstituierter Cyclohexyl- oder ein Cyclopentyl-Ring.

In der gesamten Anmeldung können Alkylreste z. B. Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder Butyl-Gruppen sein.

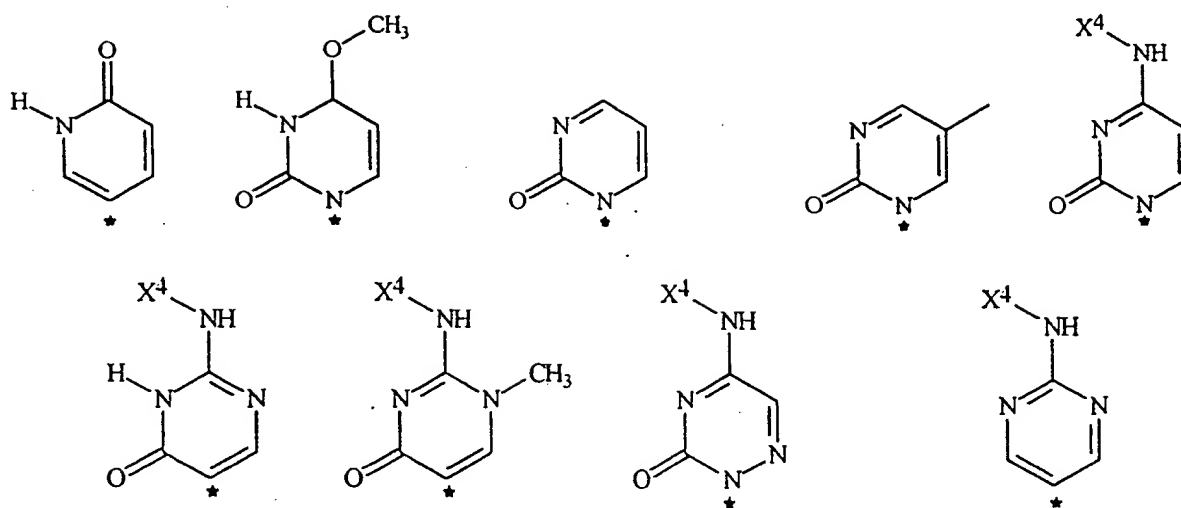
E kann eine natürliche oder nichtnatürliche gegebenenfalls mit Schutzgruppen wie X^1 bis X^i substituierte Nukleobase sein.

Derartige Nukleobasen sind zur Watson-Crick- oder Hoogsteen-Basenpaarung fähig.

Bevorzugt kann E eine Gruppe der folgenden Formeln



Y = F, Cl, Br, I



* Substitutionsposition

sein, worin X¹ bis X⁴ unabhängig voneinander H-Atome oder die aus der Schutzgruppentechnik für Nukleinbasen bekannten, folgenden Substituenten sein können:

X¹, X², X⁴: Acetyl (Ac), Isobutyryl (iBu-CO), Benzyloxycarbonyl (Cbz), (4-Methoxyphenyl)-diphenylmethyl (Mmt), Benzhydryloxycarbonyl (Bhoc), Anisoyl (An), 4-tert.-Butylbenzoyl (tBuBz).

X³: Benzyl (Bn), Diphenylcarbamoyl (Dpc).

Noch stärker bevorzugt wird E ausgewählt aus:

N²-Acetyl-Guaninyl-, N²-Isobutyryl-Guaninyl-, N²-Benzyloxycarbonyl-Guaninyl-, N²-(4-Methoxyphenyl)-diphenylmethyl-Guaninyl-, N²-Benzhydryloxycarbonyl-Guaninyl-, N⁶-Benzyloxycarbonyl-Adeninyl-, N⁶-(4-Methoxyphenyl)-diphenylmethyl-Adeninyl-, N⁶-Anisoyl-Adeninyl-, N⁶-Benzhydryloxycarbonyl-Adeninyl-, O⁶-Benzylguaninyl- (X¹ ist ein H-Atom), N²-Acetyl-O⁶-diphenylcarbamoyl-Guaninyl-, N²-Isobutyryl-O⁶-diphenylcarbamoyl-Guaninyl-, N²-Benzyloxycarbonyl-O⁶-diphenylcarbamoyl-Guaninyl-, N²-(4-Methoxyphenyl)-diphenylmethyl-O⁶-diphenylcarbamoyl-Guaninyl-, N²-Benzhydryloxycarbonyl-O⁶-diphenylcarbamoyl-Guaninyl-, N⁴-Benzyloxycarbonyl-Cytosinyl-, N⁴-(4-Methoxyphenyl)-diphenylmethyl-Cytosinyl-, N⁴-4-tert.-Butylbenzoyl-Cytosinyl-, N⁴-Benzhydryloxycarbonyl-Cytosinyl-, N²-Benzyloxycarbonyl-Pseudo-

isocytosinyl-, N²-(4-Methoxyphenyl)-diphenylmethyl-Pseudoisocytosinyl-, N²-4-tert.-Butylbenzoyl-Pseudoisocytosinyl-, N²-Benzhydryloxy-carbonyl-Pseudoisocytosinyl-, Adeniny-, Cytosinyl-, Pseudoisocytosinyl-, Guaniny-, Thyminyl-, oder ein Uracilyl-Rest.

Am stärksten bevorzugt ist E ein Adeniny-, Cytosinyl-, Pseudoisocytosinyl-, Guaniny-, Thyminyl- oder ein Uracilyl-Rest.

Die Reste R¹ und R² können jeweils unabhängig voneinander H-Atome substituierte Alkyl-, Alkenyl-, Alkaryl-, Aryl-, oder alicyclische Reste mit bis zu 20 C-Atomen sein, wobei mindestens einer der Reste R¹ oder R² eine oder mehrere Phosphonsäureester-, Phosphonsäure- oder Carbaboran-Funktionen aufweist.

Phosphonsäure-Funktionen können zum Beispiel die Formel -P(=O)(OH)₂ aufweisen.

Phosphonsäureester-Funktionen können zum Beispiel die Formel -P(=O)(OV)₂ oder -P(=O)(OV)(OH) aufweisen. Dabei kann V. ein unsubstituierter Alkyl-, Alkenyl-, Alkaryl-, Aryl-, oder alicyclischer Rest mit bis zu 20 C-Atomen, stärker bevorzugt mit bis zu 7 C-Atomen und am stärksten bevorzugt ein Methyl-, Ethyl- oder Benzyl-Rest sein.

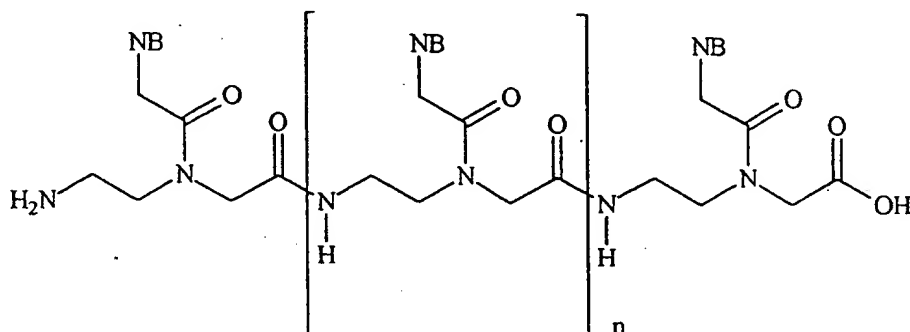
Es werden Carbaboran-Funktionen mit bis zu 20 Boratomen - insbesondere bis zu 12, 10 oder 8 Boratomen - und 1 bis 4 C-Atomen bevorzugt, wobei bekannte Carbaboran-Funktionen besonders bevorzugt werden.

Bevorzugt umfassen die Reste R¹ oder R² 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atome.

Die Reste R¹ oder R² können verzweigt oder unverzweigt sein. Am stärksten bevorzugt sind die Reste R¹ und R² wie oben definiert, wobei zumindest einer der Reste R¹ oder R² einen Substituenten einer nicht natürlichen Aminosäure umfasst oder darstellt.

Am stärksten werden die Reste R^1 und R^2 unabhängig voneinander aus H-Atomen, oder einer Gruppe der Formeln $-\text{CH}_2-[\text{P}(=\text{O})(\text{O}-\text{K})_2]$ oder $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-[\text{P}(=\text{O})(\text{O}-\text{K})_2]$ ausgewählt, wobei K ein H-Atom, ein Methyl-, Ethyl-, oder ein Benzyl-Rest ist.

PNAs sind gegebenenfalls substituierte Oligomere mit einem N-(2-Aminoethyl)glycin-Backbone. Der Substituent NB stellt eine Nukleobase dar.



PNA-Oligomere werden durch Knüpfen von Peptidbindungen zwischen substituierten N-Acetyl-N-(2-aminoethyl)glycin-Bausteinen (PNA-Monomere) hergestellt. Im Oligomer stellt jeder einzelne dieser substituierten N-Acetyl-N-(2-aminoethyl)glycin-Bausteine eine PNA-Einheit dar. Erfindungsgemäß können an sich bekannte PNA-Einheiten eingesetzt werden, wobei Einheiten der vorstehend dargestellten Formel bevorzugt werden.

Vorzugsweise ist die Verbindung W-U-Z aus bis zu 50, stärker bevorzugt aus bis zu 40 und am stärksten bevorzugt aus bis zu 30 dieser Einheiten W, U und Z aufgebaut. Zum Beispiel können derartige Verbindungen W-U-Z bis zu 5 Einheiten der Formel W, bis zu 30 Einheiten der Formel U und bis zu 10 Einheiten der Formel Z enthalten.

Stärker bevorzugt ist W ein H-Atom, umfasst U eine oder mehrere Einheiten der Formel Y und eine oder mehrere PNA-Einheiten und ist Z eine OH-Gruppe.

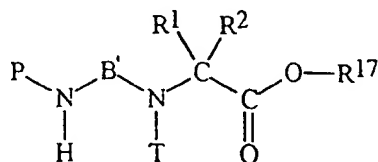
Am stärksten bevorzugt ist W ein H-Atom, U eine oder mehrere Einheiten der Formel Y, und Z eine OH-Gruppe.

Wenn die Oligomere Carbaboran-Funktionen enthalten, können sie im Rahmen der Bor-Neutronen-Einfang-Therapie (BNCT) zur Bekämpfung von Krebstumoren eingesetzt werden. Bei der BNCT werden borhaltige Moleküle in Krebszellen eingeschleust. Die Zellen werden anschließend mit langsamen Neutronen beschossen, wodurch die Bor-Atome in energiereiche Teilchen zerfallen und umliegendes Gewebe irreversibel zerstören (*Chemie in unserer Zeit* 1997, 31. Jahrg. Nr. 5, 235). Im Rahmen der BNCT wurden borhaltige Aminosäuren, Zucker, Porphyrine, Phospholipide, Thiouracil-Derivate, Nukleotidanaloga und Nukleoside synthetisiert und untersucht (M. F. Hawthorne, *Angew. Chem.* 1993, 105, 997).

Erfindungsgemäß kann U ein durch Aneinanderfügen von Aminosäure- und/oder PNA-Einheiten und mindestens einer Einheit der Formel Y in beliebiger Reihenfolge aufgebautes Oligomer sein.

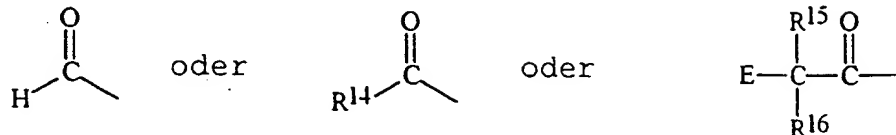
Die erfindungsgemäßen Oligomere lassen sich beispielsweise mittels in der Literatur beschriebenen Verfahren durch Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel II in an sich bekannter Weise (z.B. L. Christensen, R. Fitzpatrick, B. Gildea, K.H. Petersen, H.F. Hansen, T. Koch, M. Egholm, O. Buchaedt, P.E. Nielsen, J. Coull, R.H. Berg, *J. Pept. Sci.* 1995, 1, 175-183. T. Koch, H.F. Hansen, P. Andersen, T. Larsen, H.G. Batz, K. Otteson, H. Örum, *J. Pept. Res.* 1997, 49, 80-88. F. Bergmann, W. Bannwarth, S. Tam, *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 6823-6826) herstellen.

In den Verbindungen der allgemeinen Formel II



ist B' wie oben definiert,

T ein H-Atom oder eine Gruppe der Formel



Der Rest R^{17} kann ein H-Atom oder ein Allyl-, Benzyl, Ethyl-, Methyl-, 2,2,2-Trichlor-tert.butyl-, 2,2,2-Trichlorethyl-, α -Chloro-(trifluormethyl)benzyl-, 2-(p-Toluolsulfonyl)ethyl-, Diphenylmethyl-, 2-(Trimethylsilyl)ethyl-, Methoxymethyl-, (2-Trimethylsilyl)ethoxymethyl-, Benzyloxymethyl-, oder ein (2-Methoxy)ethyloxymethyl-Rest sein.

Wenn der Rest R^{17} kein H-Atom, ist kann er an eine feste Phase gebunden sein. Als feste Phase eignen sich alle konventionellen Festphasenharze, die in der organischen Festphasensynthese angewendet werden, bevorzugt werden Polystyrol-divinylbenzol-, Polyethylenglycol- oder Polyethylen-glycol-polystyrol-Harze.

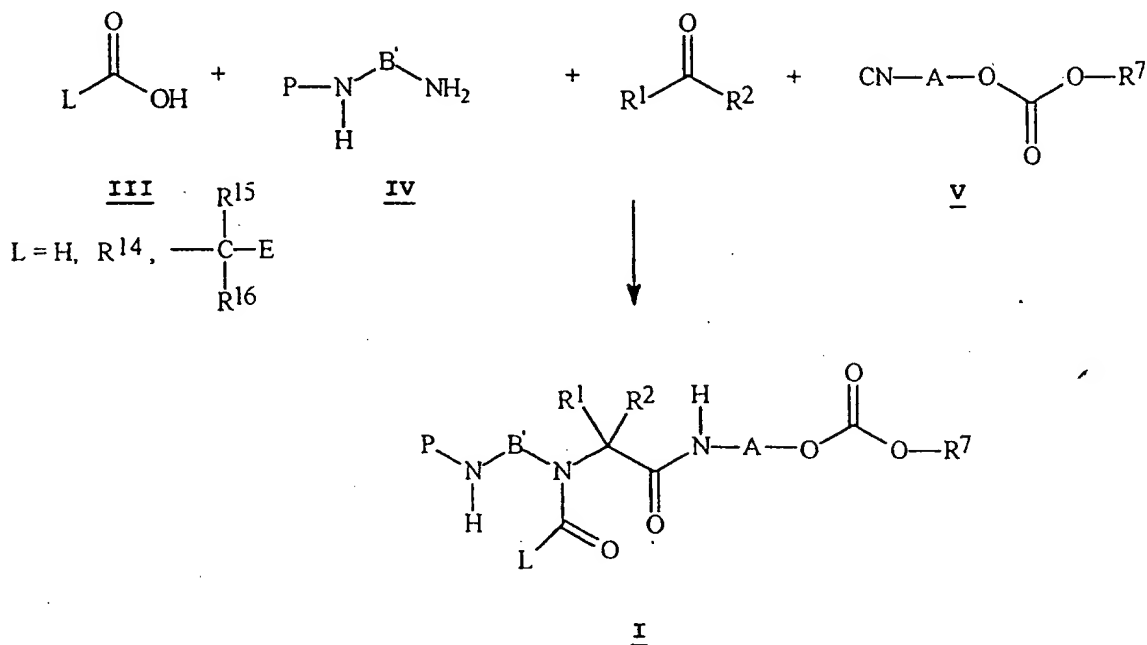
P kann ein H-Atom oder eine abspaltbare Aminschutzgruppe sein. Die Aminschutzgruppe muß in Gegenwart der Nukleobasen-Schutzgruppen X^1 bis X^4 selektiv abspaltbar sein. Vorzugsweise ist P ein H-Atom, eine Oxocarbamat- oder eine Thiocarbamat-Schutzgruppe, am stärksten bevorzugt ist P ein H-Atom oder eine Fmoc-, Boc-, Cbz-, Mmt- oder eine Bhoc-Schutzgruppe.

Der Rest R^{14} kann eine Gruppe der Formel $\text{CH}_n\text{X}_{3-n}$ ($n = 0$ bis 3, $\text{X} = \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$), Phenyl oder para-Methoxyphenyl sein.

E, die Reste R^1 und R^2 , sowie R^{15} und R^{16} sind wie oben definiert.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel II können zum Beispiel nach bekannten Verfahren aus Verbindungen der allgemeinen Formel I hergestellt werden (PCT/EP98/04622).

Die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I geschieht mittels der Ugi-Reaktion (U-4CR) beispielsweise nach folgendem Reaktionsschema:

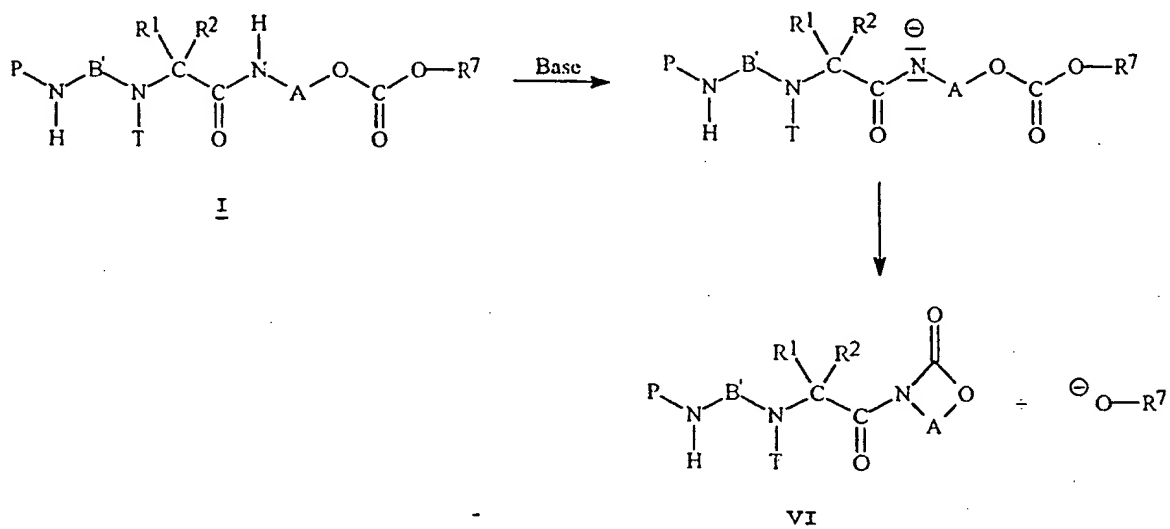


Die Durchführung kann beispielsweise wie in der Literatur beschrieben (I. Ugi et al., Chem. Ber., 1961, 94, 2802.) erfolgen. Die Nukleinbasen-Essigsäure-Komponenten E-C(R¹⁵R¹⁶)-COOH werden wie in der Literatur beschrieben hergestellt (E. Uhlmann, A. Peyman, G. Breipohl, D.W. Will, Angew.Chem, 1998, 110, 2954-2983).

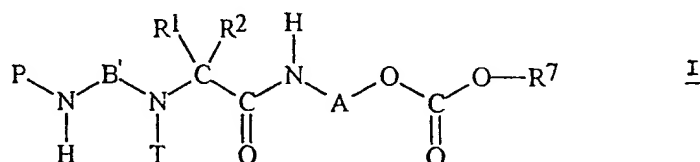
Die Aminokomponenten der allgemeinen Formel IV werden z. B. entsprechend der Methode von Krapcko hergestellt (A.P. Krapcko, C.S. Kuile, Synthetic Communications, 1990, 20(16), 2559-2564). Die Isocyanidkomponenten der allgemeinen Formel V können nach einem der in Patentanmeldung PCT/EP98/04622 offenbarten Verfahren hergestellt werden. Die Verfahren eignen sich sowohl für harzgebundene Isocyanidkomponenten als auch für nicht harzgebundene Isocyanidkomponenten.

Anschließend werden die Verbindungen der allgemeinen Formel I zum Beispiel nach dem in der Literatur beschriebenen Verfahren (Th. Lindhorst, H. Bock, I. Ugi, Tetrahedron 1999, 55, 7411-

7420; PCT/EP98/04622) zu den Verbindungen der allgemeinen Formel II umgesetzt. Dies erfolgt zum Beispiel durch Zugabe einer äquimolaren Menge einer nukleophilen Base, wie z.B. Kalium-tert.-Butanolat, zu den Verbindungen der allgemeinen Formel I in einem aprotischen Lösungsmittel beispielsweise nach folgendem Schema.



In den Verbindungen der allgemeinen Formel I



sind die Gruppen B', T, P, sowie die Reste R¹ und R² definiert wie in den Verbindungen der allgemeinen Formel II.

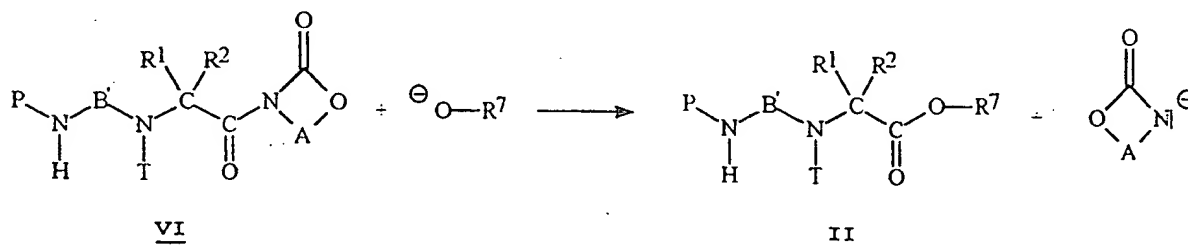
Der Rest R⁷ ist definiert wie der Rest R¹⁷ in der Verbindung der allgemeinen Formel II oder kann ein Phenyl-Rest sein, darf aber kein H-Atom sein.

A kann eine Gruppe der Formel -C(R³, R⁴)-C(R⁵, R⁶)- sein, wobei die Reste R³ bis R⁶ unabhängig voneinander H-Atome, Phenyl- oder Methylreste sind.

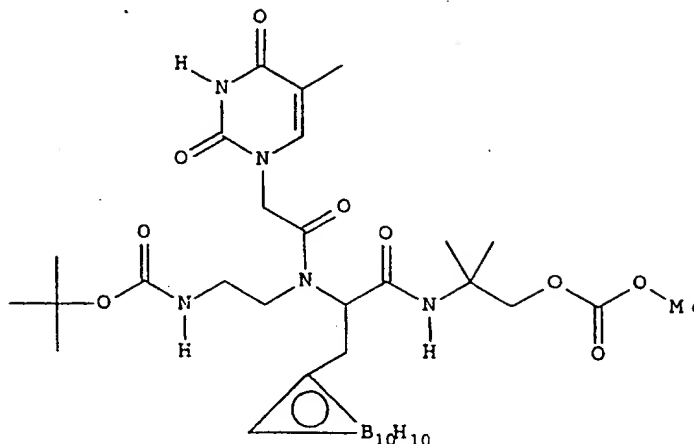
Besonders gut geeignet ist dieses Verfahren zur Generierung von neuartigen PNA-Monomeren, deren Seitenketten denen nicht natürlicher Aminosäuren entsprechen. Bei den bisher bekannten Methoden muß dazu die nichtnatürliche Aminosäure aufwendig hergestellt werden. Nach der basischen Abspaltung der C-terminalen Schutzgruppe kann die basenstabile Schutzgruppe P gegebenenfalls durch eine basenlabile Schutzgruppe P (z. B. Fmoc) ersetzt werden.

Wenn der Rest R^7 die Nukleophilie des daran gebundenen O-Atoms erniedrigt (R^7 ist z. B. ein Phenyl-Rest), sind die Intermediate VI isolierbar (siehe Patentanmeldung PCT/EP98/04622). VI kann anschließend durch milde basische Hydrolyse in die Verbindungen der allgemeinen Formel II, wobei R^{17} ein H-Atom ist, überführt werden.

Wenn in den Verbindungen der allgemeinen Formel I der Rest R^7 die Nukleophilie des daran gebundenen O-Atoms nicht erniedrigt, sind die Intermediate VI nicht isolierbar. In diesen Fällen setzt sich VI in situ mit dem durch den intramolekularen Ringschluß gebildeten Alkoholation zum entsprechenden Ester der allgemeinen Formel II beispielhaft nach folgendem Schema um.

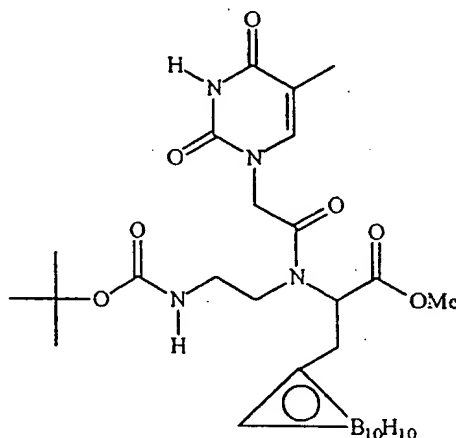


Nach der basischen Abspaltung der C-terminalen-Schutzgruppe ist es möglich, eine basenstabile, wie vorstehend definierte Schutzgruppe P (z.B. Boc) in den Verbindungen der allg. Formel II durch gängige Methoden zu entfernen und gegebenenfalls durch eine neue, in Gegenwart der Nukleobasen-Schutzgruppen X^1 bis X^i selektiv abspaltbare Schutzgruppe (z.B. die basenlabile Fmoc-Schutzgruppe) zu ersetzen.

Beispiele:**Beispiel 1: Herstellung von**

Jeweils 5 mmol Thyminylessigsäure, 2-(1,2-Dicarba-closo-dodecaboran)-ethanal, N-Boc-ethylendiamin und 2-Isocyano-2,2-(dimethyl)ethyl-kohlensäuremethylester werden in 50 ml Trifluorethanol gelöst und bei 25 °C gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wird das Lösungsmittel entfernt.

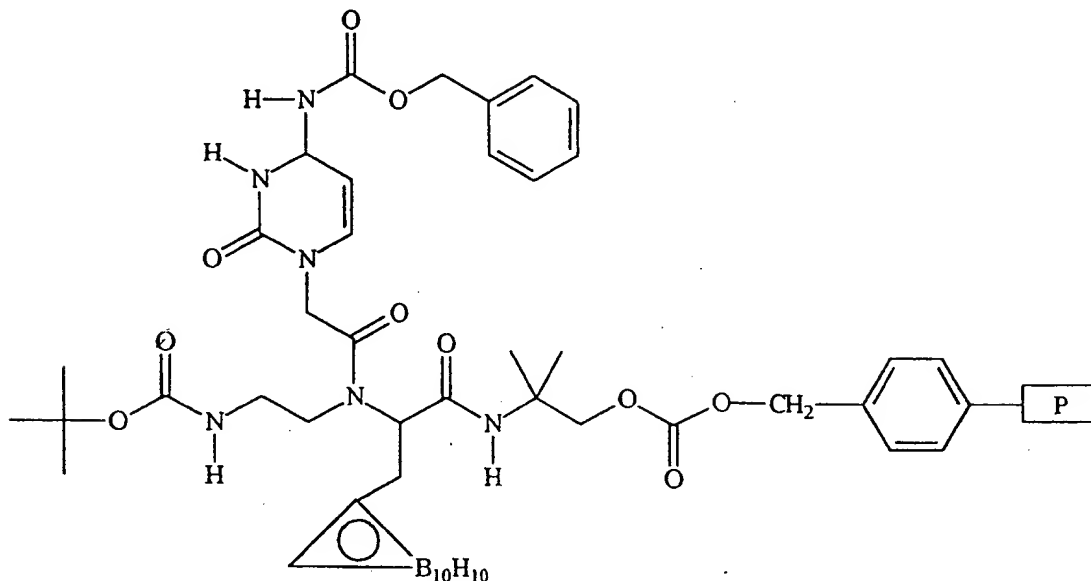
Das Reaktionsgemisch wird durch Säulenchromatographie gereinigt. Man erhält das Reaktionsprodukt in 70%-iger Ausbeute.

Beispiel 2: Herstellung von

2 mmol Reaktionsprodukt aus Beispiel 1 werden in 10 ml absolutem THF gelöst und bei 25 °C 2 mmol Natriumhydrid zugegeben. Nach Beendigung der Reaktion wird das Reaktionsgemisch über eine kurze Kieselgelsäule filtriert. Das Lösungsmittel wird entfernt und

das Reaktionsprodukt durch Säulenchromatographie gereinigt. Man erhält das Reaktionsprodukt in 70%iger Ausbeute.

Beispiel 3: Herstellung von



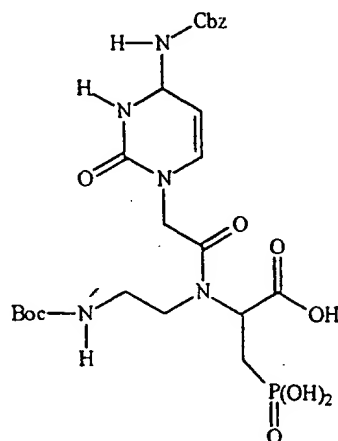
Jeweils 5 mmol , (N⁴-Cbz-Cytosyl)essigsäure, 2-(1,2-Dicarba-closo-dodecaboran)-ethanal, N-Boc-ethylendiamin und 2-Isocyano-2,2-(dimethyl)ethyl-kohlensäuremethyldipolystyrolharz-ester werden in 50 ml Trifluorethanol suspendiert und bei 25 °C gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wird das Lösungsmittel über eine Fritte entfernt und das Reaktionsgemisch mehrmals mit Methanol, Methylenchlorid, einer auf pH = 9 eingestellten Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen.

Man erhält das Reaktionsprodukt in 80%-iger Ausbeute (ermittelt durch bromometrische Bestimmung von nicht umgesetztem Isocyanid-Harz).

Beispiel 4: Herstellung von

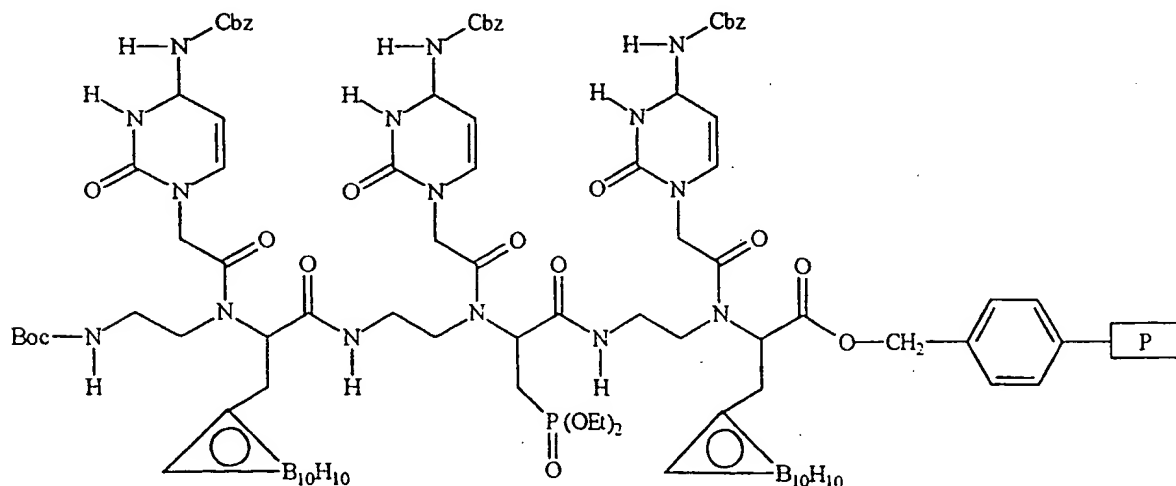
Reaktionslösung wird neutralisiert und das Lösungsmittel entfernt. Das Reaktionsprodukt wird durch Säulenchromatographie gereinigt. Man erhält das Reaktionsprodukt in 55%iger Ausbeute.

Beispiel 9: Herstellung von

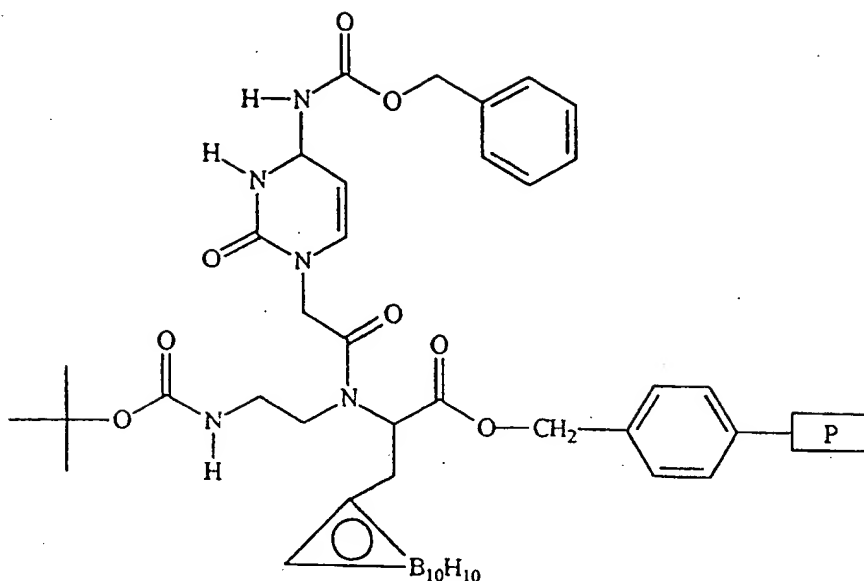


2 mmol Reaktionsprodukt aus Beispiel 8 werden in 10 ml absolutem THF gelöst und bei 50 °C mit 2 mmol Kaliumhydroxid einer wäßrigen 1 molaren Lösung versetzt. Nach Beendigung der Reaktion wird die Reaktionslösung neutralisiert und das Lösungsmittel entfernt. Das Reaktionsprodukt wird durch präparative HPLC gereinigt. Man erhält das Reaktionsprodukt in 40%iger Ausbeute.

Beispiel 10: Herstellung von

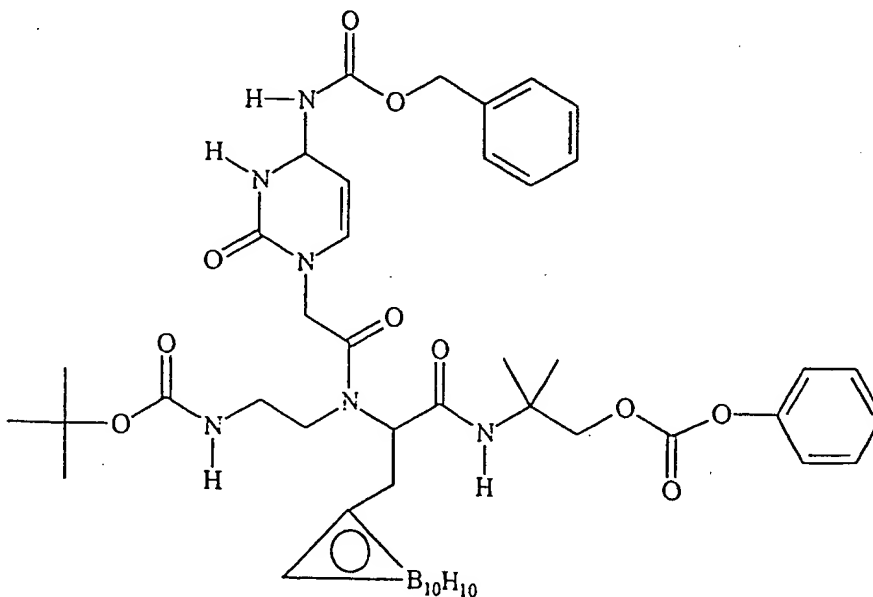


Syntheseprotokoll:



2 mmol Reaktionsprodukt aus Beispiel 3 werden in 10 ml absolutem THF suspendiert und bei 25 °C 2 mmol Kalium-tert. Butanolat zugegeben. Nach Beendigung der Reaktion wird das Lösungsmittel über eine Fritte entfernt und das Reaktionsgemisch mehrmals mit Methanol, Methylenchlorid, einer auf pH = 9 eingestellten Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen. Man erhält das Reaktionsprodukt in 60%iger Ausbeute.

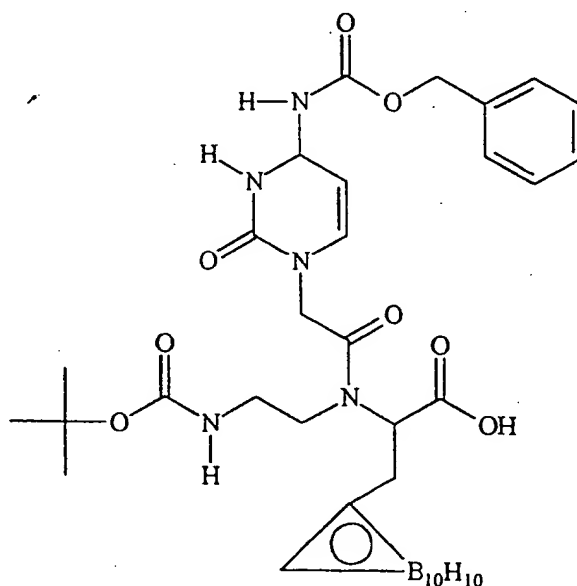
Beispiel 5: Herstellung von



Jeweils 5 mmol (N^4 -Cbz-Cytosyl)essigsäure, 2-(1,2-Dicarba-closo-dodecaboran)-ethanal, N-Boc-ethylendiamin und 2-Isocyano-2,2-(dimethyl)ethyl-kohlensäurephenylester werden in 50 ml Trifluorethanol gelöst und bei 25 °C gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wird das Lösungsmittel entfernt.

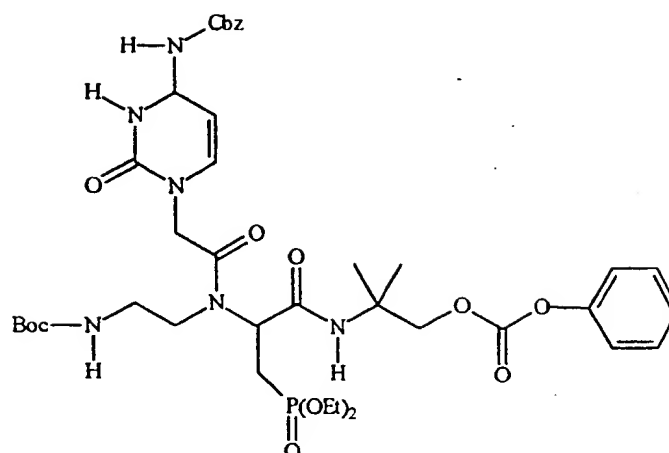
Das Reaktionsgemisch wird durch Säulenchromatographie gereinigt. Man erhält das Reaktionsprodukt in 80%-iger Ausbeute.

Beispiel 6: Herstellung von



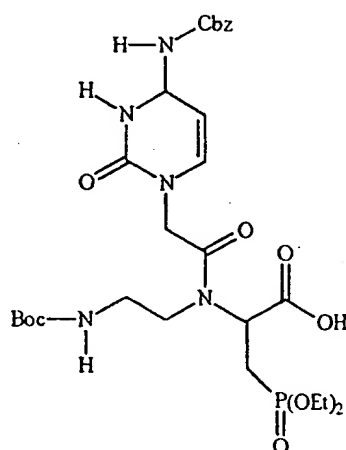
2 mmol Reaktionsprodukt aus Beispiel 5 werden in 10 ml absolutem THF gelöst und bei 25 °C 2 mmol Kalium-tert. Butanolat zugegeben. Nach Beendigung der Reaktion wird das Reaktionsgemisch mit einer wäßrigen 1 molaren Kaliumhydroxid-Lösung versetzt und gerührt bis sich kein Reaktionsumsatz mehr feststellen läßt. Die Reaktionslösung wird neutralisiert und das Lösungsmittel entfernt. Das Reaktionsprodukt wird durch Säulenchromatographie gereinigt. Man erhält das Reaktionsprodukt in 70%iger Ausbeute.

Beispiel 7: Herstellung von



Jeweils 5 mmol (N^4 -Cbz-Cytosyl)essigsäure, 2-Phosphonsäurediethylester-ethanal, N-Boc-ethylendiamin und 2-Isocyano-2,2-(dimethyl)ethyl-kohlensäurephenylester werden in 50 ml Ethanol gelöst. Zur Verbesserung der Löslichkeitseigenschaften von (N^4 -Cbz-Cytosyl)essigsäure werden 5 mmol Triethylamin hinzugefügt und anschließend bei 25 °C gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wird das Lösungsmittel entfernt. Das Reaktionsgemisch wird durch Säulenchromatographie gereinigt. Man erhält das Reaktionsprodukt in 70%-iger Ausbeute.

Beispiel 8: Herstellung von



2 mmol Reaktionsprodukt aus Beispiel 7 werden in 10 ml absolutem THF gelöst und bei 25 °C 2 mmol Kalium-tert. Butanolat zugegeben. Nach Beendigung der Reaktion wird das Reaktionsgemisch mit 2 mmol Kaliumhydroxid einer wäßrigen 1 molaren Lösung versetzt und gerührt bis sich kein Reaktionsumsatz mehr feststellen läßt. Die

Schritt 1: 100 mg Reaktionsprodukt aus Beispiel 4 werden in Methylenchlorid 12 h vorgequellt.

Schritt 2: tert. Butyloxycarbonyl-Entschützung am Peptidsyntheser mit einer 50%-igen Lösung aus Trifluoressigsäure in Methylenchlorid (1:1 v/v, 2 ml, 1 x 2 Minuten, 1 x 30 min).

Schritt 3: Waschen mit Methylenchlorid (2 ml, 4 x 20 Sekunden).

Schritt 4: Neutralisation mit DIPEA/Methylenchlorid (1:19 v/v, 2 ml, 2 x 3 min).

Schritt 5: Waschen mit Methylenchlorid (2 ml, 2 x 20 Sekunden), waschen mit DMF (2 ml, 3 x 20 Sekunden).

Schritt 6: Zufügen von 4 Äquivalenten HBTU und Diethylcyclohexylamin in DMF/Pyridin (1:1 v/v) und 4 Äquivalenten Reaktionsprodukt aus Beispiel 8.

Schritt 7: Waschen mit DMF (2 ml, 3 x 20 Sekunden) und Methylenchlorid (3 ml, 3 x 20 Sekunden).

Schritt 8: Capping mit einer Lösung aus 0,5 M Essigsäureanhydrid/0,5 M DMF

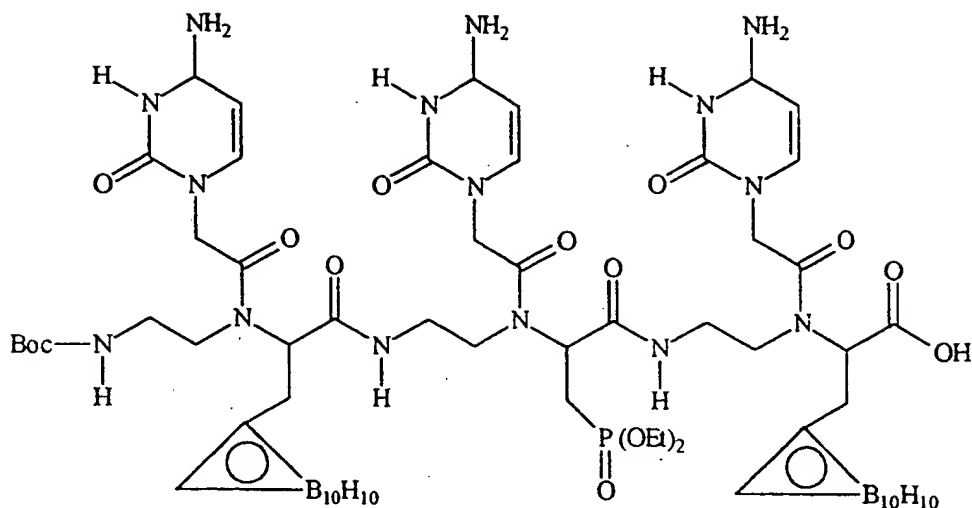
Schritt 9: Waschen mit DMF (2 ml, 3 x 20 Sekunden) und Methylenchlorid (3 ml, 3 x 20 Sekunden).

Schritt 10: Wiederholen des Synthesesyklus ab Schritt 2, in Schritt 6 werden 4 Äquivalente Reaktionsprodukt aus Beispiel 6 statt Reaktionsprodukt aus Beispiel 8 eingesetzt.

Schritt 11: Trocknen im Stickstoffstrom.

Man erhält das Reaktionsprodukt in 97%-iger Ausbeute.

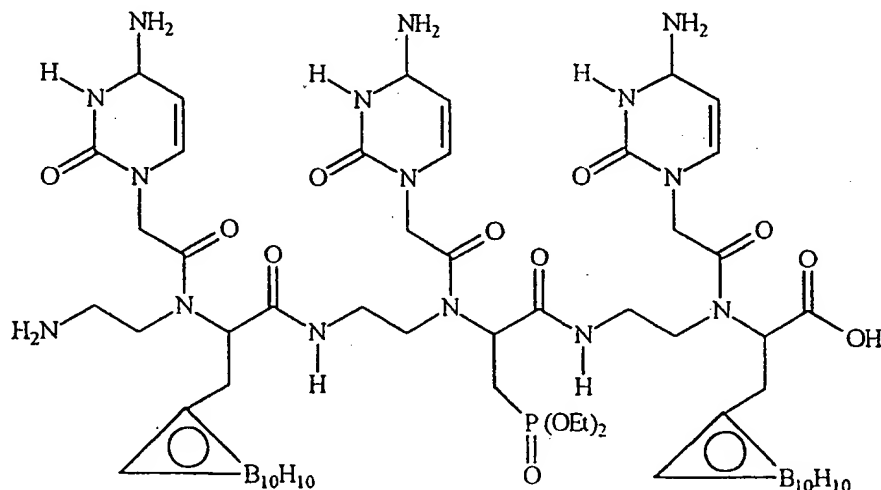
Beispiel 11: Herstellung von



Das Reaktionsprodukt aus Beispiel 10 wird in Methanol suspendiert und eine katalytische Menge Platin auf Kohlenstoff zugefügt. Das Reaktionsgemisch wird in einer Wasserstoffatmosphäre hydriert.

Nach Beendigung der Reaktion wird das Lösungsmittel entfernt und das Produkt durch präparative HPLC gereinigt. Man erhält das Reaktionsprodukt in 96%iger Ausbeute.

Beispiel 12: Herstellung von



Das Reaktionsprodukt aus Beispiel 11 wird in Methylenchlorid suspendiert. Es werden jeweils 1 ml Trifluoressigsäure und Thio-phenol zugefügt. Nach Beendigung der Reaktion wird das Reaktionsprodukt durch präparative HPLC gereinigt. Man erhält das Reaktionsprodukt in 99%iger Ausbeute.

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel

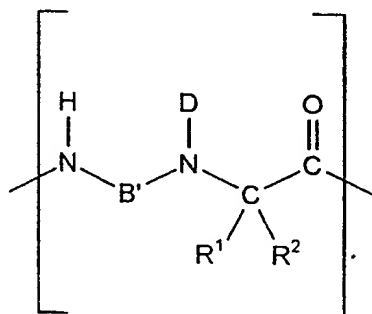


wobei W ein H-Atom, eine Aminosäure- oder PNA-Einheit ist,

U mindestens eine Einheit der Formel Y und gegebenenfalls eine oder mehrere Aminosäure- und/oder PNA-Einheiten enthält,

Z eine OH-Funktion, eine Aminosäure-, oder PNA-Einheit ist,

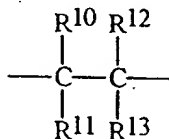
Y eine Einheit der Formel



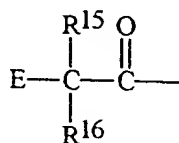
Y

ist, worin

B' eine Gruppe der Formel,



D eine Gruppe der Formel,



ist,

die Reste R^{10} bis R^{13} jeweils unabhängig voneinander bis zu 20 C-Atome umfassen und unabhängig voneinander H-Atome, unsubstituierte Alkyl-, Alkenyl-, Alkaryl-, Aryl-, oder alicyclische Reste sind, wobei die Reste verzweigt oder unverzweigt sind, und optional jeweils zwei der Reste R^{10} bis R^{13} , die durch bis zu zwei Kohlenstoffatome voneinander getrennt sind, Bestandteile eines gemeinsamen Ringsystems sind, wobei dieses Ringsystem ein unsubstituierter oder mit einem verzweigten oder unverzweigten C_1 - C_3 Alkylrest substituierter alicyclischer Monocyclus (3-8 Ringatome) oder ein Phenyl-Ring ist,

die Reste R^{15} und R^{16} jeweils unabhängig voneinander bis zu 20 C-Atome umfassen und unabhängig voneinander H-Atome, unsubstituierte Alkyl-, Alkenyl-, Alkaryl-, Aryl-, oder alicyclische Reste sind, wobei die Reste verzweigt oder unverzweigt sind, und optional die Reste R^{15} und R^{16} Bestandteile eines gemeinsamen Ringsystems sind, wobei dieses Ringsystem ein unsubstituierter oder mit einem verzweigten oder unverzweigten C_1 - C_3 Alkylrest substituierter alicyclischer Monocyclus (3-6 Ringatome) ist,

E eine natürliche oder nichtnatürliche gegebenenfalls mit Schutzgruppen substituierte, zur Watson-Crick- oder Hoogsteen-Basenpaarung fähige Nukleobase ist,

die Reste R^1 und R^2 jeweils unabhängig voneinander H-Atome, Alkyl-, Alkenyl-, Alkaryl-, Aryl-, oder alicyclische Reste mit bis zu 20 C-Atomen sind, wobei mindestens einer der Reste R^1 und R^2 eine oder mehrere Phosphonsäureester-, Phosphonsäure- oder Carboran-Funktionen aufweist.

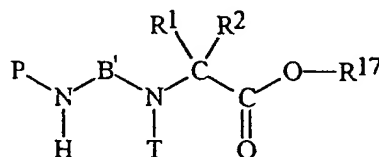
2. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie insgesamt aus bis zu 50 dieser Einheiten W, U und Z bestehen.

3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß W ein H-Atom, U eine oder mehrere Einheiten der Formel Y und Z eine OH-Gruppe ist.

4. Verbindungen nach einem der vorstehenden Ansprüche, worin mindestens einer der Reste R¹ oder R² eine oder mehrere Phosphonsäureester- oder Phosphonsäure-Funktionen aufweist.

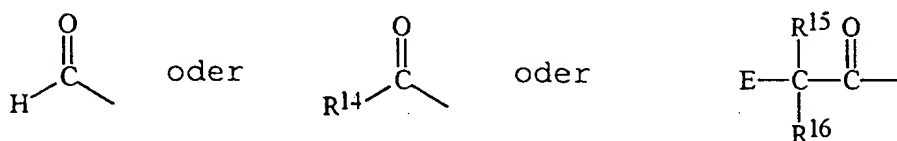
5. Verbindungen nach einem der vorstehenden Ansprüche, worin mindestens einer der Reste R¹ oder R² eine oder mehrere Carbaboran-Funktionen aufweist.

6. Verbindungen der allgemeinen Formel II



II

,worin T ein H-Atom oder eine Gruppe der Formel



ist,

der Rest R¹⁷ ein H-Atom oder ein Allyl-, Benzyl, Ethyl-, Methyl-, 2,2,2-Trichlor-tert.butyl-, 2,2,2-Trichlorethyl-, α-Chloro-(trifluormethyl)benzyl-, 2-(p-Toluolsulfonyl)ethyl-, Diphenylmethyl-, 2-(Trimethylsilyl)ethyl-, Methoxymethyl-, (2-Trimethylsilyl)ethoxymethyl-, Benzyloxymethyl-, oder ein (2-Methoxy)ethyloxymethyl-Rest ist,

der Rest P ein H-Atom oder Aminschutzgruppe ist,

der Rest R^{14} eine Gruppe der Formel CH_nX_{3-n} ($n = 0$ bis 3 , $X = F, Cl, Br, I$), eine Phenyl- oder para-Methoxyphenyl-Gruppe ist,

B' , E , die Reste R^1 und R^2 , sowie R^{15} und R^{16} wie in Anspruch 1 bis 5 definiert sind.

7. Verbindungen nach Anspruch 6, wobei der Rest R^{17} kein H-Atom ist und an eine feste Phase gebunden ist.

8. Verbindungen nach Anspruch 6 oder 7, wobei die Aminschutzgruppe eine Fmoc-, Boc-, Cbz-, Mmt- oder eine Bhoc-Schutzgruppe ist.

9. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet daß Verbindungen nach den Ansprüchen 6 bis 8 in an sich bekannter Weise umgesetzt werden.

10. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Krebstherapie.

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07K14/00 C07K5/06

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

CHEM ABS Data, WPI Data, EPO-Internal

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|--|--------------------|
| A | DE 196 40 974 A (BAYER AG) 16. April 1998 (1998-04-16) das ganze Dokument | 1-10 |
| A | DE 195 08 923 A (HOECHST AG) 19. September 1996 (1996-09-19) das ganze Dokument | 1-10 |



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

26. Juli 2000

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

01/08/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Masturzo, P

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/01852

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| DE 19640974 A | 16-04-1998 | CA 2217377 A | 04-04-1998 |
| | | EP 0839828 A | 06-05-1998 |
| | | JP 10114788 A | 06-05-1998 |
| DE 19508923 A | 19-09-1996 | AU 706470 B | 17-06-1999 |
| | | AU 4802896 A | 26-09-1996 |
| | | BR 9600993 A | 30-12-1997 |
| | | CA 2171589 A | 14-09-1996 |
| | | CN 1138588 A | 25-12-1996 |
| | | CZ 9600743 A | 16-10-1996 |
| | | EP 0739898 A | 30-10-1996 |
| | | HU 9600647 A | 28-05-1997 |
| | | JP 8259579 A | 08-10-1996 |
| | | NO 961006 A | 16-09-1996 |
| | | NZ 286150 A | 28-07-1998 |
| | | PL 313207 A | 16-09-1996 |
| | | US 5874553 A | 23-02-1999 |
| | | ZA 9601986 A | 21-11-1996 |

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

| | | |
|---|-----------|--|
| (51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : C07K 14/00, 5/06 | A1 | (11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/52038 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 8. September 2000 (08.09.00) |
| (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/01852 (22) Internationales Anmeldedatum: 3. März 2000 (03.03.00) (30) Prioritätsdaten: 199 09 373.3 3. März 1999 (03.03.99) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): UGICHEM GMBH [DE/DE]; Georgenschwaigstr. 38, D-80807 München (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BOCK, Holger [DE/DE]; Georgenschwaigstr. 38, D-80807 München (DE). LIND- HORST, Thomas [DE/DE]; Franz-Senn-Strasse 15, D-81377 München (DE). (74) Anwälte: FORSTMAYER, Dietmar usw.; Boeters & Bauer, Bereiteranger 15, D-81541 München (DE). | | (81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen</i> <i>Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen</i> <i>eintreffen.</i> |
| (54) Title: OLIGOMERS SUBSTITUTED BY PHOSPHONIC ACID ESTER, PHOSPHONIC ACID OR CARBABORANE FUNCTIONS AND THE CORRESPONDING PNA MONOMERS (54) Bezeichnung: MIT PHOSPHONSÄUREESTER-, PHOSPHONSÄURE- ODER CARBABORAN-FUNKTIONEN SUBSTITU- IERTE OLIGOMERE UND DIE ENTSPRECHENDEN PNA-MONOMERE (57) Abstract The invention relates to novel oligomers, containing PNA units substituted by phosphonic acid ester, phosphonic acid or carbaborane functions, in addition to PNA monomers substituted by phosphonic acid ester, phosphonic acid or carbaborane functions, from which the novel oligomers are produced. (57) Zusammenfassung Die Erfindung betrifft neue Oligomere, die mit Phosphonsäureester-, Phosphonsäure- oder Carbaboran-Funktionen substituierte PNA-Einheiten enthalten sowie mit Phosphonsäureester-, Phosphonsäure- oder Carbaboran-Funktionen substituierte PNA-Monomere, aus denen die neuen Oligomere hergestellt werden. | | |

Mit Phosphonsäureester-, Phosphonsäure- oder
Carbaboran-Funktionen substituierte Oligomere und die
entsprechenden PNA-Monomere

Die Erfindung betrifft neue Oligomere, die mit Phosphonsäure-ester-, Phosphonsäure- oder Carbaboran-Funktionen substituierte PNA-Einheiten enthalten sowie mit Phosphonsäureester-, Phosphonsäure- oder Carbaboran-Funktionen substituierte PNA-Monomere, aus denen die neuen Oligomere hergestellt werden.

Es ist bekannt, daß Peptidnukleinsäuren (PNAs) mit höherer Affinität an komplementäre Nukleinsäuren (DNA oder RNA) als ihre natürlichen Vorbilder binden können (M. Egholm, O. Buchardt, L. Christensen, C. Behrens, S.M. Freier, D.A. Driver, R.H. Berg, S.K. Kim, B. Norden, P.E. Nielsen, *Nature*, 1993, 365, 566-568. B. Hyrup, P.E. Nielsen, *Bioorg. Med. Chem.*, 1996, 4, 5-23).

Die Zellgängigkeit der bisher bekannten PNA-Oligomere ist aber im Gegensatz zu DNA bzw. RNA sehr gering. Der praktische Nutzen von PNAs als Antisense-Wirkstoffe hängt aber maßgeblich von deren intrazellulären Verfügbarkeit ab.

Es ist daher Aufgabe der vorliegenden Erfindung, Oligomere bereitzustellen, die wie PNAs an DNAs oder RNAs binden können, dabei aber eine verbesserte Zellgängigkeit aufweisen.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß gelöst von Verbindungen der Formel

W-U-Z

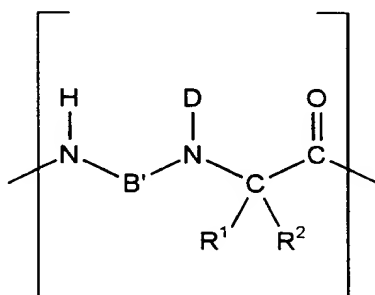
wobei W ein H-Atom, eine Aminosäure- oder PNA-Einheit sein kann.

U enthält mindestens eine Einheit der Formel Y und gegebenenfalls eine oder mehrere Aminosäure- und/oder PNA-Einheiten.

Z kann eine OH-Funktion, eine Aminosäure-, oder PNA-Einheit sein.

Die Erfinder haben nämlich gefunden, daß vor allem die Einführung einer oder mehrerer Phosphonsäure- bzw. Phosphonsäureester-Funktionen, aber auch die Einführung einer oder mehrerer Carba-boran-Funktionen in die Seitenkette zu einer Erhöhung der Zellgängigkeit von PNA- oder PNA-analogen Oligomeren führt.

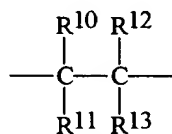
Y ist eine Einheit der Formel



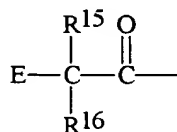
Y

,worin

B' eine Gruppe der Formel,



D eine Gruppe der Formel,



ist.

Die Reste R^{10} bis R^{13} können jeweils unabhängig voneinander bis zu 20 C-Atome, bevorzugt 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atome umfassen. Sie können unabhängig voneinander H-Atome, unsubstituierte Alkyl-, Alkenyl-, Alkaryl-, Aryl-, oder alicyclische Reste sein, wobei die Reste verzweigt oder unverzweigt sind, bevorzugt sind diese Reste H-Atome.

Optional können jeweils zwei der Reste R^{10} bis R^{13} , die durch bis zu zwei Kohlenstoffatome voneinander getrennt sind, Bestandteile eines gemeinsamen Ringsystems sein, wobei dieses Ringsystem ein unsubstituierter oder mit einem verzweigten oder unverzweigten C_1 - C_5 Alkylrest substituierter alicyclischer Monocyclus (3-8 Ringatome) oder ein Phenyl-Ring ist, bevorzugt ist dieses Ringsystem ein unsubstituierter Cyclopentyl-, Cyclohexyl- oder Phenyl-Ring.

Die Reste R^{15} und R^{16} können jeweils unabhängig voneinander bis zu 20 C-Atome, bevorzugt 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atome umfassen. Sie werden unabhängig voneinander ausgewählt aus H-Atomen, unsubstituierten Alkyl-, Alkenyl-, Alkaryl-, Aryl-, oder alicyclischen Resten, wobei die Reste verzweigt oder unverzweigt sind, noch stärker bevorzugt sind diese Reste H-Atome.

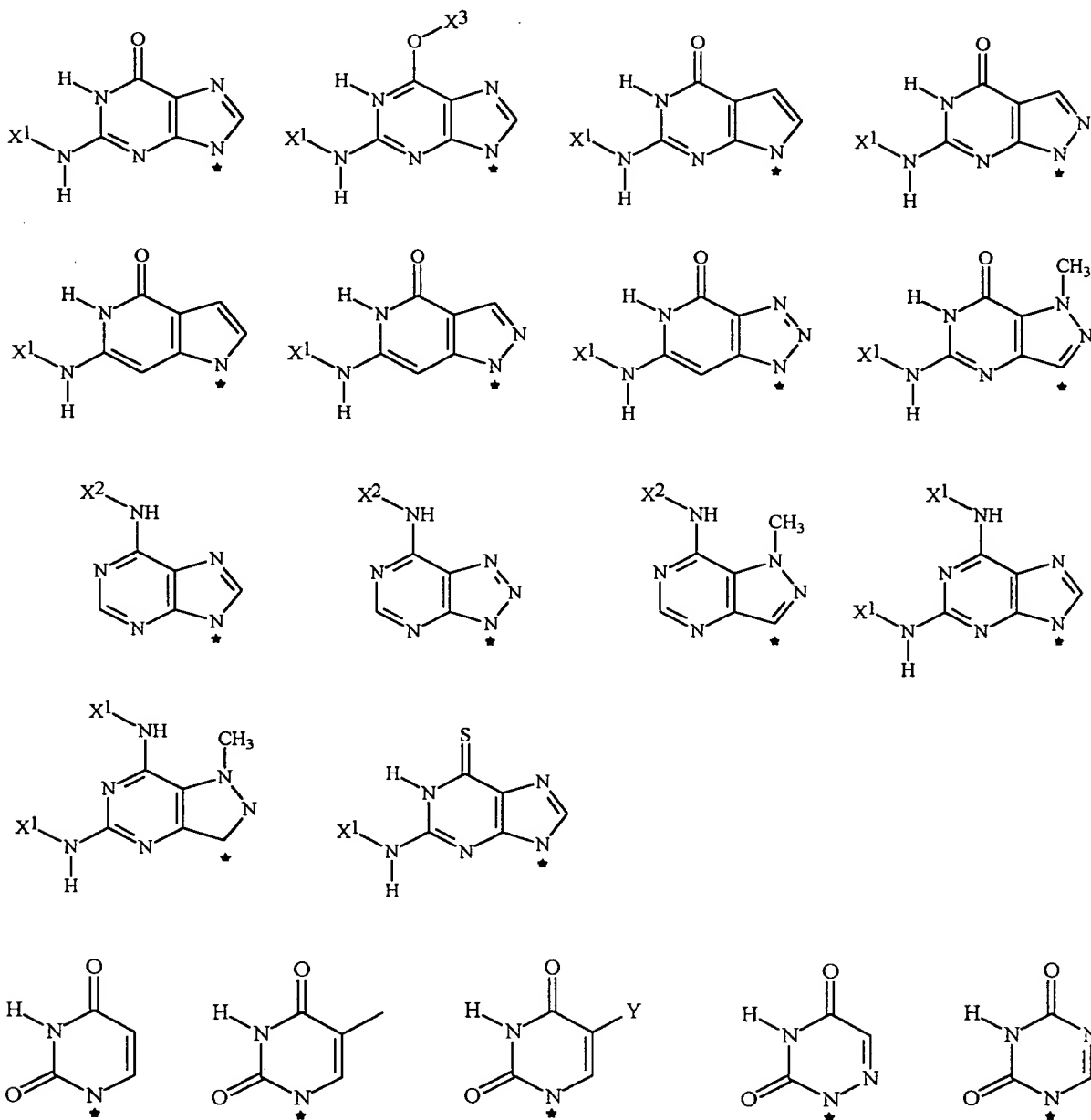
Optional können die Reste R^{15} und R^{16} Bestandteile eines gemeinsamen Ringsystems sein, wobei dieses Ringsystem ein unsubstituierter oder mit einem verzweigten oder unverzweigten C_1 - C_5 Alkylrest substituierter alicyclischer Monocyclus (3-6 Ringatome) ist. Bevorzugt ist dieses Ringsystem ein unsubstituierter Cyclohexyl- oder ein Cyclopentyl-Ring.

In der gesamten Anmeldung können Alkylreste z. B. Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder Butyl-Gruppen sein.

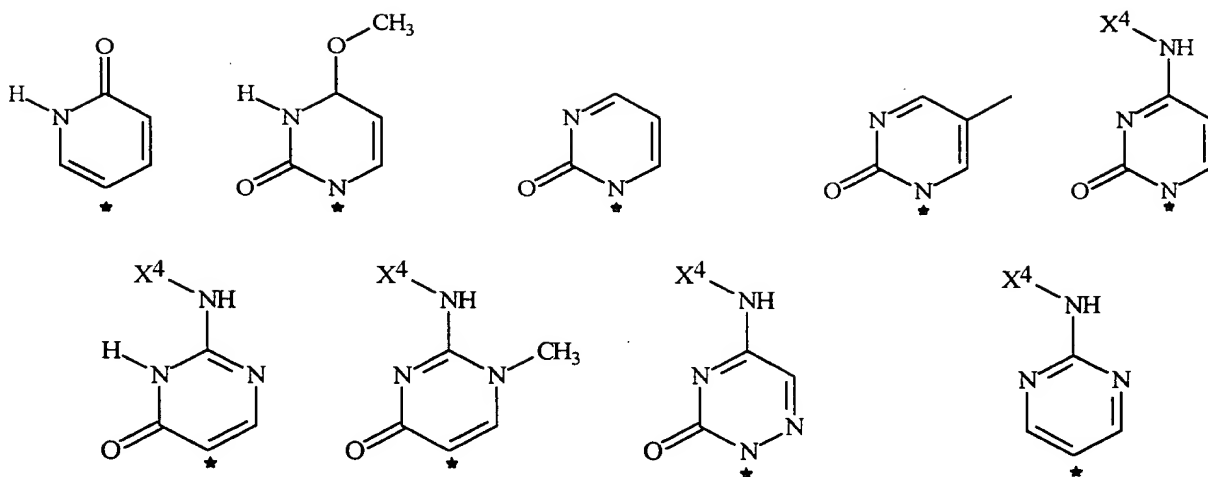
E kann eine natürliche oder nichtnatürliche gegebenenfalls mit Schutzgruppen wie X^1 bis X^4 substituierte Nukleobase sein.

Derartige Nukleobasen sind zur Watson-Crick- oder Hoogsteen-Basenpaarung fähig.

Bevorzugt kann E eine Gruppe der folgenden Formeln



Y = F, Cl, Br, I



* Substitutionsposition

sein, worin X¹ bis X⁴ unabhängig voneinander H-Atome oder die aus der Schutzgruppentechnik für Nukleinbasen bekannten, folgenden Substituenten sein können:

X¹, X², X⁴: Acetyl (Ac), Isobutyryl (iBu-CO), Benzyloxycarbonyl (Cbz), (4-Methoxyphenyl)-diphenylmethyl (Mmt), Benzhydryloxycarbonyl (Bhoc), Anisoyl (An), 4-tert.-Butylbenzoyl (tBuBz).

X³: Benzyl (Bn), Diphenylcarbamoyl (Dpc).

Noch stärker bevorzugt wird E ausgewählt aus:

N²-Acetyl-Guaninyl-, N²-Isobutyryl-Guaninyl-, N²-Benzyloxycarbonyl-Guaninyl-, N²-(4-Methoxyphenyl)-diphenylmethyl-Guaninyl-, N²-Benzhydryloxycarbonyl-Guaninyl-, N⁶-Benzyloxycarbonyl-Adeninyl-, N⁶-(4-Methoxyphenyl)-diphenylmethyl-Adeninyl-, N⁶-Anisoyl-Adeninyl-, N⁶-Benzhydryloxycarbonyl-Adeninyl-, O⁶-Benzylguaninyl- (X¹ ist ein H-Atom), N²-Acetyl-O⁶-diphenylcarbamoyl-Guaninyl-, N²-Isobutyryl-O⁶-diphenylcarbamoyl-Guaninyl-, N²-Benzyloxycarbonyl-O⁶-diphenylcarbamoyl-Guaninyl-, N²-(4-Methoxyphenyl)-diphenylmethyl-O⁶-diphenylcarbamoyl-Guaninyl-, N²-Benzhydryloxycarbonyl-O⁶-diphenylcarbamoyl-Guaninyl-, N⁴-Benzyloxycarbonyl-Cytosinyl-, N⁴-(4-Methoxyphenyl)-diphenylmethyl-Cytosinyl-, N⁴-4-tert.-Butylbenzoyl-Cytosinyl-, N⁴-Benzhydryloxycarbonyl-Cytosinyl-, N²-Benzyloxycarbonyl-Pseudo-

isocytosinyl-, N²-(4-Methoxyphenyl)-diphenylmethyl-Pseudoisocytosinyl-, N²-4-tert.-Butylbenzoyl-Pseudoisocytosinyl-, N²-Benzhydryloxy-carbonyl-Pseudoisocytosinyl-, Adeniny-, Cytosinyl-, Pseudoisocytosinyl-, Guaniny-, Thyminyl-, oder ein Uracilyl-Rest.

Am stärksten bevorzugt ist E ein Adeniny-, Cytosinyl-, Pseudoisocytosinyl-, Guaniny-, Thyminyl- oder ein Uracilyl-Rest.

Die Reste R¹ und R² können jeweils unabhängig voneinander H-Atome substituierte Alkyl-, Alkenyl-, Alkaryl-, Aryl-, oder alicyclische Reste mit bis zu 20 C-Atomen sein, wobei mindestens einer der Reste R¹ oder R² eine oder mehrere Phosphonsäureester-, Phosphonsäure- oder Carbaboran-Funktionen aufweist.

Phosphonsäure-Funktionen können zum Beispiel die Formel -P(=O)(OH)₂ aufweisen.

Phosphonsäureester-Funktionen können zum Beispiel die Formel -P(=O)(OV)₂ oder -P(=O)(OV)(OH) aufweisen. Dabei kann V ein unsubstituierter Alkyl-, Alkenyl-, Alkaryl-, Aryl-, oder alicyclischer Rest mit bis zu 20 C-Atomen, stärker bevorzugt mit bis zu 7 C-Atomen und am stärksten bevorzugt ein Methyl-, Ethyl- oder Benzyl-Rest sein.

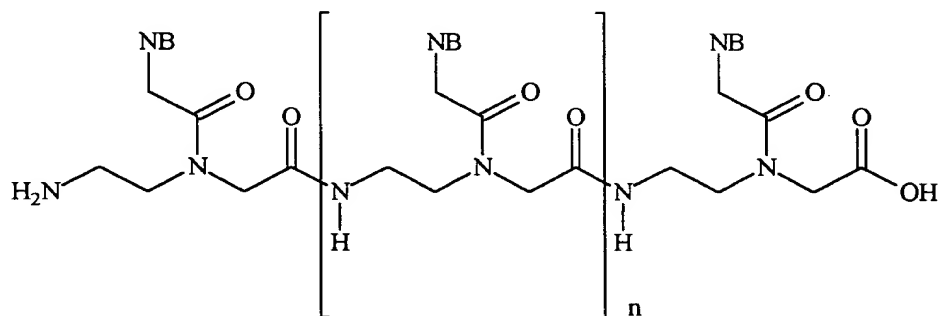
Es werden Carbaboran-Funktionen mit bis zu 20 Boratomen - insbesondere bis zu 12, 10 oder 8 Boratomen - und 1 bis 4 C-Atomen bevorzugt, wobei bekannte Carbaboran-Funktionen besonders bevorzugt werden.

Bevorzugt umfassen die Reste R¹ oder R² 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atome.

Die Reste R¹ oder R² können verzweigt oder unverzweigt sein. Am stärksten bevorzugt sind die Reste R¹ und R² wie oben definiert, wobei zumindest einer der Reste R¹ oder R² einen Substituenten einer nicht natürlichen Aminosäure umfasst oder darstellt.

Am stärksten werden die Reste R^1 und R^2 unabhängig voneinander aus H-Atomen, oder einer Gruppe der Formeln $-\text{CH}_2-[\text{P}(=\text{O})(\text{O}-\text{K})_2]$ oder $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-[\text{P}(=\text{O})(\text{O}-\text{K})_2]$ ausgewählt, wobei K ein H-Atom, ein Methyl-, Ethyl-, oder ein Benzyl-Rest ist.

PNA-s sind gegebenenfalls substituierte Oligomere mit einem N-(2-Aminoethyl)glycin-Backbone. Der Substituent NB stellt eine Nukleobase dar.



PNA-Oligomere werden durch Knüpfen von Peptidbindungen zwischen substituierten N-Acetyl-N-(2-aminoethyl)glycin-Bausteinen (PNA-Monomere) hergestellt. Im Oligomer stellt jeder einzelne dieser substituierten N-Acetyl-N-(2-aminoethyl)glycin-Bausteine eine PNA-Einheit dar. Erfindungsgemäß können an sich bekannte PNA-Einheiten eingesetzt werden, wobei Einheiten der vorstehend dargestellten Formel bevorzugt werden.

Vorzugsweise ist die Verbindung W-U-Z aus bis zu 50, stärker bevorzugt aus bis zu 40 und am stärksten bevorzugt aus bis zu 30 dieser Einheiten W, U und Z aufgebaut. Zum Beispiel können derartige Verbindungen W-U-Z bis zu 5 Einheiten der Formel W, bis zu 30 Einheiten der Formel U und bis zu 10 Einheiten der Formel Z enthalten.

Stärker bevorzugt ist W ein H-Atom, umfasst U eine oder mehrere Einheiten der Formel Y und eine oder mehrere PNA-Einheiten und ist Z eine OH-Gruppe.

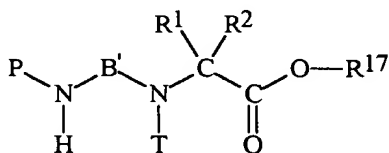
Am stärksten bevorzugt ist W ein H-Atom, U eine oder mehrere Einheiten der Formel Y, und Z eine OH-Gruppe.

Wenn die Oligomere Carbaboran-Funktionen enthalten, können sie im Rahmen der Bor-Neutronen-Einfang-Therapie (BNCT) zur Bekämpfung von Krebstumoren eingesetzt werden. Bei der BNCT werden borhaltige Moleküle in Krebszellen eingeschleust. Die Zellen werden anschließend mit langsamen Neutronen beschossen, wodurch die Bor-Atome in energiereiche Teilchen zerfallen und umliegendes Gewebe irreversibel zerstören (*Chemie in unserer Zeit* **1997**, 31. Jahrg. Nr. 5, 235). Im Rahmen der BNCT wurden borhaltige Aminosäuren, Zucker, Porphyrine, Phospholipide, Thiouracil-Derivate, Nukleotidanaloga und Nukleoside synthetisiert und untersucht (M. F. Hawthorne, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 997).

Erfindungsgemäß kann U ein durch Aneinanderfügen von Aminosäure- und/oder PNA-Einheiten und mindestens einer Einheit der Formel Y in beliebiger Reihenfolge aufgebautes Oligomer sein.

Die erfindungsgemäßen Oligomere lassen sich beispielsweise mittels in der Literatur beschriebenen Verfahren durch Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel II in an sich bekannter Weise (z.B. L. Christensen, R. Fitzpatrick, B. Gildea, K.H. Petersen, H.F. Hansen, T. Koch, M. Egholm, O. Buchaedt, P.E. Nielsen, J. Coull, R.H. Berg, *J. Pept. Sci.* **1995**, 1, 175-183. T. Koch, H.F. Hansen, P. Andersen, T. Larsen, H.G. Batz, K. Otteson, H. Örum, *J. Pept. Res.* **1997**, 49, 80-88. F. Bergmann, W. Bannwarth, S. Tam, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6823-6826) herstellen.

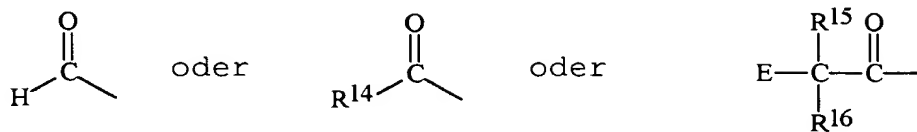
In den Verbindungen der allgemeinen Formel II



II

ist B' wie oben definiert,

T ein H-Atom oder eine Gruppe der Formel



Der Rest R^{17} kann ein H-Atom oder ein Allyl-, Benzyl, Ethyl-, Methyl-, 2,2,2-Trichlor-tert.butyl-, 2,2,2-Trichlorethyl-, α -Chloro-(trifluormethyl)benzyl-, 2-(p-Toluolsulfonyl)ethyl-, Diphenylmethyl-, 2-(Trimethylsilyl)ethyl-, Methoxymethyl-, (2-Trimethylsilyl)ethoxymethyl-, Benzyloxymethyl-, oder ein (2-Methoxy)ethyloxymethyl-Rest sein.

Wenn der Rest R^{17} kein H-Atom, ist kann er an eine feste Phase gebunden sein. Als feste Phase eignen sich alle konventionellen Festphasenharze, die in der organischen Festphasensynthese angewendet werden, bevorzugt werden Polystyrol-divinylbenzol-, Polyethylenglycol- oder Polyethylen-glycol-polystyrol-Harze.

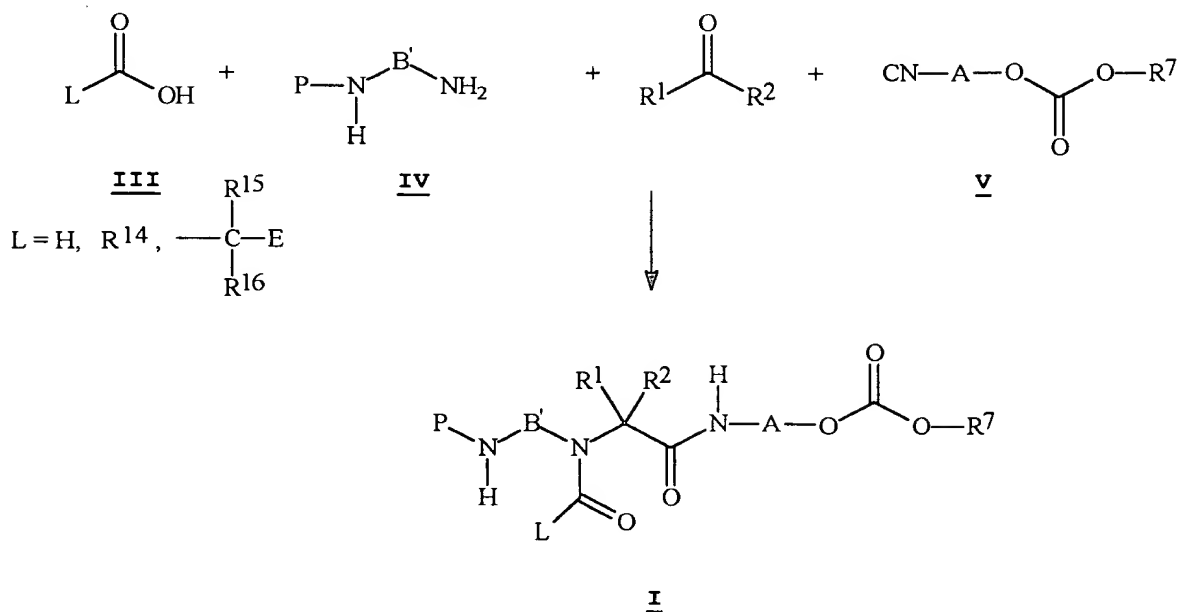
P kann ein H-Atom oder eine abspaltbare Aminschutzgruppe sein. Die Aminschutzgruppe muß in Gegenwart der Nukleobasen-Schutzgruppen X^1 bis X^4 selektiv abspaltbar sein. Vorzugsweise ist P ein H-Atom, eine Oxocarbamat- oder eine Thiocarbamat-Schutzgruppe, am stärksten bevorzugt ist P ein H-Atom oder eine Fmoc-, Boc-, Cbz-, Mmt- oder eine Bhoc-Schutzgruppe.

Der Rest R^{14} kann eine Gruppe der Formel $\text{CH}_n\text{X}_{3-n}$ ($n = 0$ bis 3, $\text{X} = \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$), Phenyl oder para-Methoxyphenyl sein.

E, die Reste R^1 und R^2 , sowie R^{15} und R^{16} sind wie oben definiert.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel II können zum Beispiel nach bekannten Verfahren aus Verbindungen der allgemeinen Formel I hergestellt werden (PCT/EP98/04622).

Die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I geschieht mittels der Ugi-Reaktion (U-4CR) beispielsweise nach folgendem Reaktionsschema:

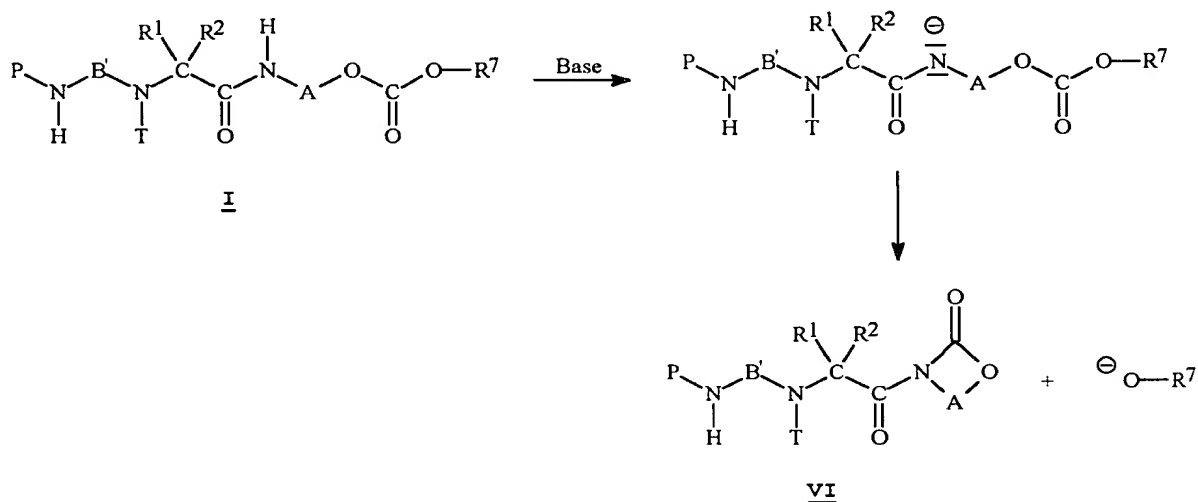


Die Durchführung kann beispielsweise wie in der Literatur beschrieben (I. Ugi et al., Chem. Ber., 1961, 94, 2802.) erfolgen. Die Nukleinbasen-Essigsäure-Komponenten $\text{E}-\text{C}(\text{R}^{15}\text{R}^{16})-\text{COOH}$ werden wie in der Literatur beschrieben hergestellt (E. Uhlmann, A. Peyman, G. Breipohl, D.W. Will, Angew.Chem, 1998, 110, 2954-2983).

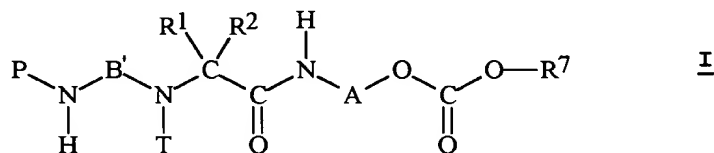
Die Aminkomponenten der allgemeinen Formel IV werden z. B. entsprechend der Methode von Krapcko hergestellt (A.P. Krapcko, C.S. Kuile, Synthetic Communications, 1990, 20(16), 2559-2564). Die Isocyanidkomponenten der allgemeinen Formel V können nach einem der in Patentanmeldung PCT/EP98/04622 offenbarten Verfahren hergestellt werden. Die Verfahren eignen sich sowohl für harzgebundene Isocyanidkomponenten als auch für nicht harzgebundene Isocyanidkomponenten.

Anschließend werden die Verbindungen der allgemeinen Formel I zum Beispiel nach dem in der Literatur beschriebenen Verfahren (Th. Lindhorst, H. Bock, I. Ugi, Tetrahedron 1999, 55, 7411-

7420; PCT/EP98/04622) zu den Verbindungen der allgemeinen Formel II umgesetzt. Dies erfolgt zum Beispiel durch Zugabe einer äquimolaren Menge einer nukleophilen Base, wie z.B. Kalium-tert.-Butanolat, zu den Verbindungen der allgemeinen Formel I in einem aprotischen Lösungsmittel beispielsweise nach folgendem Schema.



In den Verbindungen der allgemeinen Formel I



sind die Gruppen B', T, P, sowie die Reste R¹ und R² definiert wie in den Verbindungen der allgemeinen Formel II.

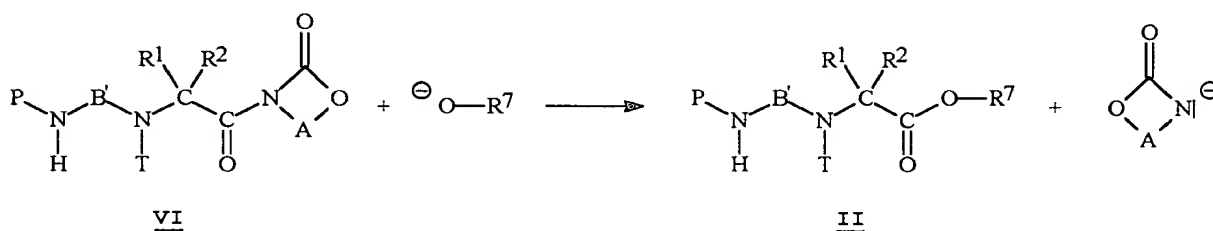
Der Rest R⁷ ist definiert wie der Rest R¹⁷ in der Verbindung der allgemeinen Formel II oder kann ein Phenyl-Rest sein, darf aber kein H-Atom sein.

A kann eine Gruppe der Formel -C(R³,R⁴)-C(R⁵,R⁶)- sein, wobei die Reste R³ bis R⁶ unabhängig voneinander H-Atome, Phenyl- oder Methylreste sind.

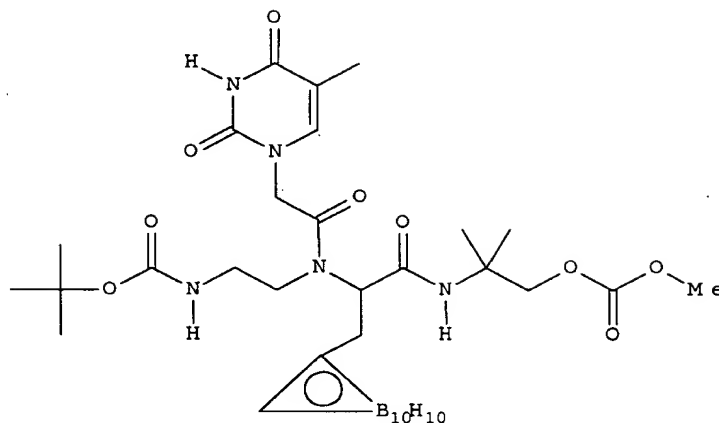
Besonders gut geeignet ist dieses Verfahren zur Generierung von neuartigen PNA-Monomeren, deren Seitenketten denen nicht natürlicher Aminosäuren entsprechen. Bei den bisher bekannten Methoden muß dazu die nichtnatürliche Aminosäure aufwendig hergestellt werden. Nach der basischen Abspaltung der C-terminalen Schutzgruppe kann die basenstabile Schutzgruppe P gegebenenfalls durch eine basenlabile Schutzgruppe P (z. B. Fmoc) ersetzt werden.

Wenn der Rest R^7 die Nukleophilie des daran gebundenen O-Atoms erniedrigt (R^7 ist z. B. ein Phenyl-Rest), sind die Intermediate VI isolierbar (siehe Patentanmeldung PCT/EP98/04622). VI kann anschließend durch milde basische Hydrolyse in die Verbindungen der allgemeinen Formel II, wobei R^{17} ein H-Atom ist, überführt werden.

Wenn in den Verbindungen der allgemeinen Formel I der Rest R^7 die Nukleophilie des daran gebundenen O-Atoms nicht erniedrigt, sind die Intermediate VI nicht isolierbar. In diesen Fällen setzt sich VI in situ mit dem durch den intramolekularen Ringschluß gebildeten Alkoholation zum entsprechenden Ester der allgemeinen Formel II beispielhaft nach folgendem Schema um.

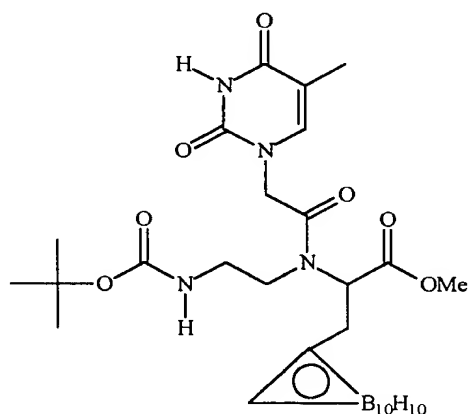


Nach der basischen Abspaltung der C-terminalen-Schutzgruppe ist es möglich, eine basenstabile, wie vorstehend definierte Schutzgruppe P (z.B. Boc) in den Verbindungen der allg. Formel II durch gängige Methoden zu entfernen und gegebenenfalls durch eine neue, in Gegenwart der Nukleobasen-Schutzgruppen X^1 bis X^4 selektiv abspaltbare Schutzgruppe (z.B. die basenlabile Fmoc-Schutzgruppe) zu ersetzen.

Beispiele:**Beispiel 1: Herstellung von**

Jeweils 5 mmol Thyminylessigsäure, 2-(1,2-Dicarba-closo-dodecaboran)-ethanal, N-Boc-ethylendiamin und 2-Isocyano-2,2-(dimethyl)ethyl-kohlensäuremethylester werden in 50 ml Trifluorethanol gelöst und bei 25 °C gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wird das Lösungsmittel entfernt.

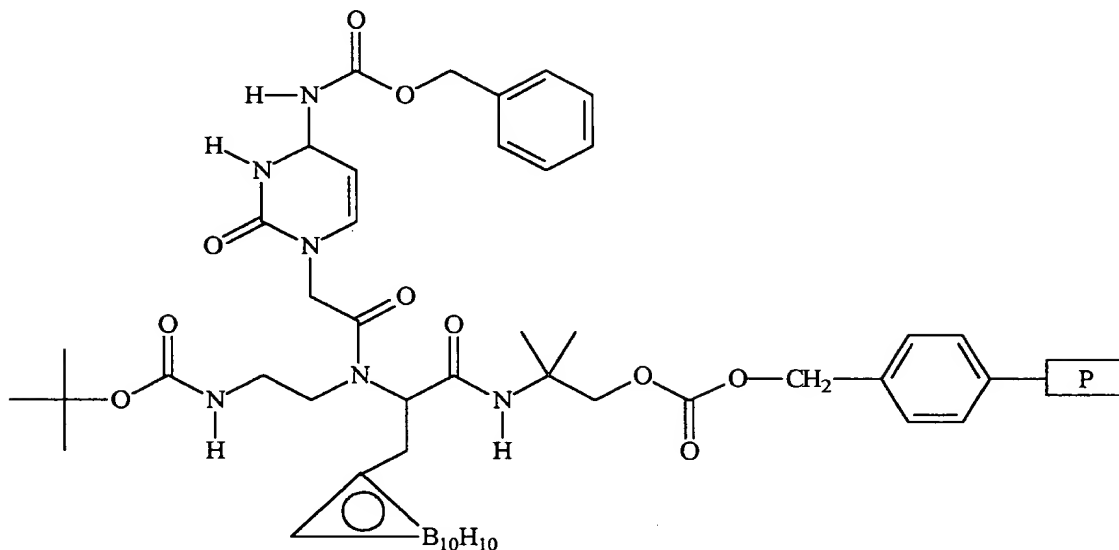
Das Reaktionsgemisch wird durch Säulenchromatographie gereinigt. Man erhält das Reaktionsprodukt in 70%-iger Ausbeute.

Beispiel 2: Herstellung von

2 mmol Reaktionsprodukt aus Beispiel 1 werden in 10 ml absolutem THF gelöst und bei 25 °C 2 mmol Natriumhydrid zugegeben. Nach Beendigung der Reaktion wird das Reaktionsgemisch über eine kurze Kieselgelsäule filtriert. Das Lösungsmittel wird entfernt und

das Reaktionsprodukt durch Säulenchromatographie gereinigt. Man erhält das Reaktionsprodukt in 70%iger Ausbeute.

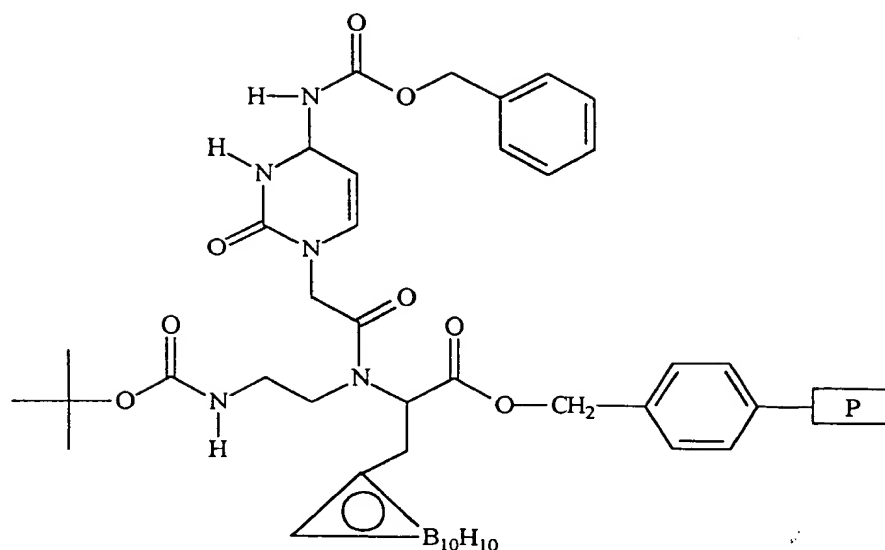
Beispiel 3: Herstellung von



Jeweils 5 mmol , (N⁴-Cbz-Cytosyl)essigsäure, 2-(1,2-Dicarba-closo-dodecaboran)-ethanal, N-Boc-ethylendiamin und 2-Isocyano-2,2-(dimethyl)ethyl-kohlensäuremethylnopolystyrolharz-ester werden in 50 ml Trifluorethanol suspendiert und bei 25 °C gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wird das Lösungsmittel über eine Fritte entfernt und das Reaktionsgemisch mehrmals mit Methanol, Methylenchlorid, einer auf pH = 9 eingestellten Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen.

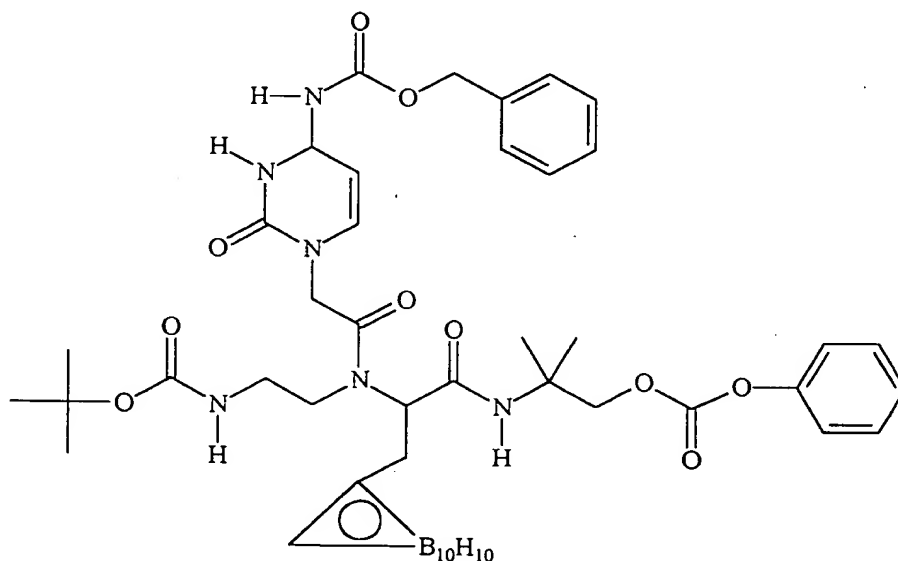
Man erhält das Reaktionsprodukt in 80%-iger Ausbeute (ermittelt durch bromometrische Bestimmung von nicht umgesetztem Isocyanid-Harz).

Beispiel 4: Herstellung von



2 mmol Reaktionsprodukt aus Beispiel 3 werden in 10 ml absolutem THF suspendiert und bei 25 °C 2 mmol Kalium-tert. Butanolat zugegeben. Nach Beendigung der Reaktion wird das Lösungsmittel über eine Fritte entfernt und das Reaktionsgemisch mehrmals mit Methanol, Methylenchlorid, einer auf pH = 9 eingestellten Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen. Man erhält das Reaktionsprodukt in 60%iger Ausbeute.

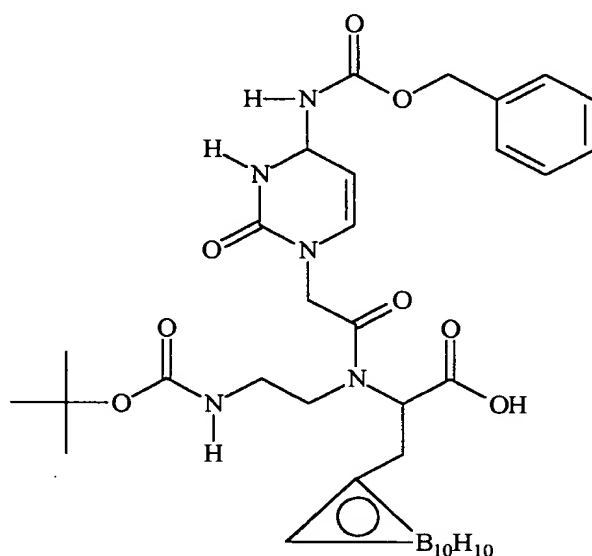
Beispiel 5: Herstellung von



Jeweils 5 mmol (N^4 -Cbz-Cytosyl)essigsäure, 2-(1,2-Dicarba-closo-dodecaboran)-ethanal, N-Boc-ethylendiamin und 2-Isocyano-2,2-(dimethyl)ethyl-kohlensäurephenylester werden in 50 ml Trifluorethanol gelöst und bei 25 °C gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wird das Lösungsmittel entfernt.

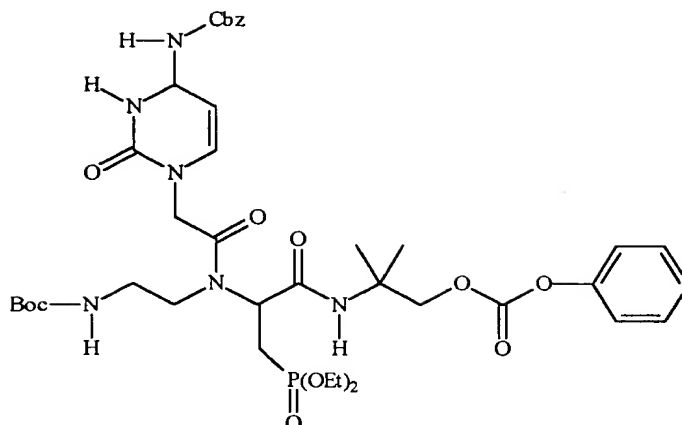
Das Reaktionsgemisch wird durch Säulenchromatographie gereinigt. Man erhält das Reaktionsprodukt in 80%-iger Ausbeute.

Beispiel 6: Herstellung von



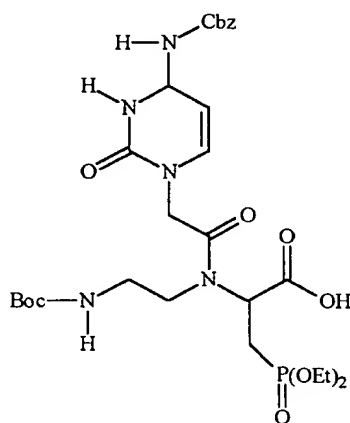
2 mmol Reaktionsprodukt aus Beispiel 5 werden in 10 ml absolutem THF gelöst und bei 25 °C 2 mmol Kalium-tert. Butanolat zugegeben. Nach Beendigung der Reaktion wird das Reaktionsgemisch mit einer wäßrigen 1 molaren Kaliumhydroxid-Lösung versetzt und gerührt bis sich kein Reaktionsumsatz mehr feststellen läßt. Die Reaktionslösung wird neutralisiert und das Lösungsmittel entfernt. Das Reaktionsprodukt wird durch Säulenchromatographie gereinigt. Man erhält das Reaktionsprodukt in 70%iger Ausbeute.

Beispiel 7: Herstellung von



Jeweils 5 mmol (N^4 -Cbz-Cytosyl)essigsäure, 2-Phosphonsäurediethylester-ethanal, N-Boc-ethylendiamin und 2-Isocyano-2,2-(dimethyl)ethyl-kohlensäurephenylester werden in 50 ml Ethanol gelöst. Zur Verbesserung der Löslichkeitseigenschaften von (N^4 -Cbz-Cytosyl)essigsäure werden 5 mmol Triethylamin hinzugefügt und anschließend bei 25 °C gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wird das Lösungsmittel entfernt. Das Reaktionsgemisch wird durch Säulenchromatographie gereinigt. Man erhält das Reaktionsprodukt in 70%-iger Ausbeute.

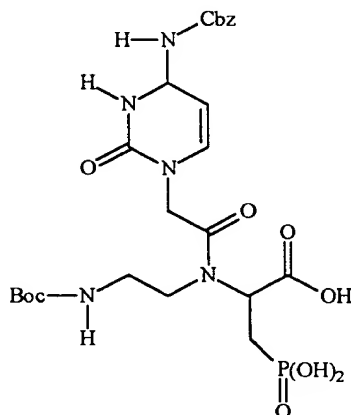
Beispiel 8: Herstellung von



2 mmol Reaktionsprodukt aus Beispiel 7 werden in 10 ml absolutem THF gelöst und bei 25 °C 2 mmol Kalium-tert. Butanolat zugegeben. Nach Beendigung der Reaktion wird das Reaktionsgemisch mit 2 mmol Kaliumhydroxid einer wäßrigen 1 molaren Lösung versetzt und gerührt bis sich kein Reaktionsumsatz mehr feststellen läßt. Die

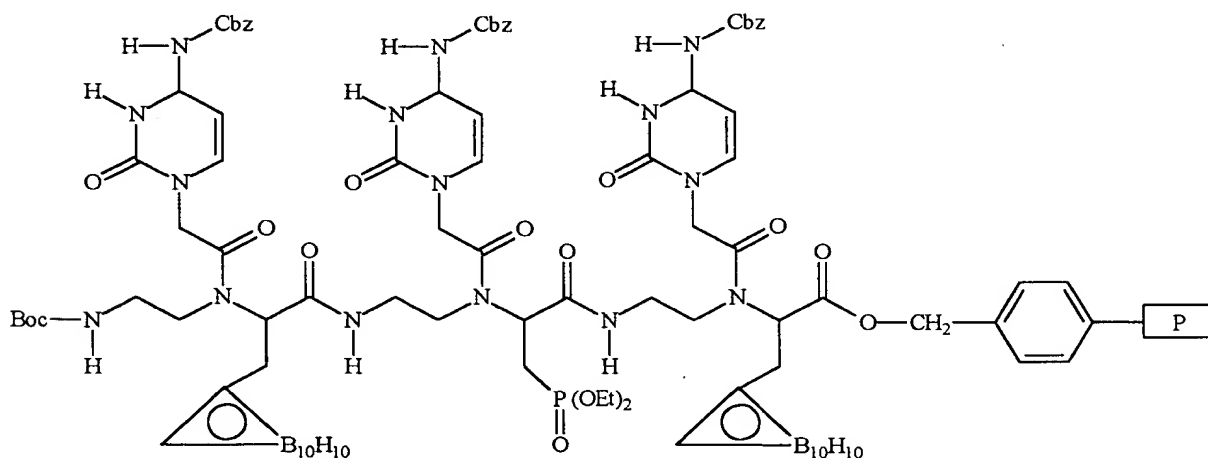
Reaktionslösung wird neutralisiert und das Lösungsmittel entfernt. Das Reaktionsprodukt wird durch Säulenchromatographie gereinigt. Man erhält das Reaktionsprodukt in 55%iger Ausbeute.

Beispiel 9: Herstellung von



2 mmol Reaktionsprodukt aus Beispiel 8 werden in 10 ml absolutem THF gelöst und bei 50 °C mit 2 mmol Kaliumhydroxid einer wäßrigen 1 molaren Lösung versetzt. Nach Beendigung der Reaktion wird die Reaktionslösung neutralisiert und das Lösungsmittel entfernt. Das Reaktionsprodukt wird durch präparative HPLC gereinigt. Man erhält das Reaktionsprodukt in 40%iger Ausbeute.

Beispiel 10: Herstellung von



Syntheseprotokoll:

Schritt 1: 100 mg Reaktionsprodukt aus Beispiel 4 werden in Methylenchlorid 12 h vorgequellt.

Schritt 2: tert. Butyloxycarbonyl-Entschützung am Peptidsyntheser mit einer 50%-igen Lösung aus Trifluoressigsäure in Methylenchlorid (1:1 v/v, 2 ml, 1 x 2 Minuten, 1 x 30 min).

Schritt 3: Waschen mit Methylenchlorid (2 ml, 4 x 20 Sekunden).

Schritt 4: Neutralisation mit DIPEA/Methylenchlorid (1:19 v/v, 2 ml, 2 x 3 min).

Schritt 5: Waschen mit Methylenchlorid (2 ml, 2 x 20 Sekunden), waschen mit DMF (2 ml, 3 x 20 Sekunden).

Schritt 6: Zufügen von 4 Äquivalenten HBTU und Diethylcyclohexylamin in DMF/Pyridin (1:1 v/v) und 4 Äquivalenten Reaktionsprodukt aus Beispiel 8.

Schritt 7: Waschen mit DMF (2 ml, 3 x 20 Sekunden) und Methylenchlorid (3 ml, 3 x 20 Sekunden).

Schritt 8: Capping mit einer Lösung aus 0,5 M Essigsäureanhydrid/0,5 M DMF

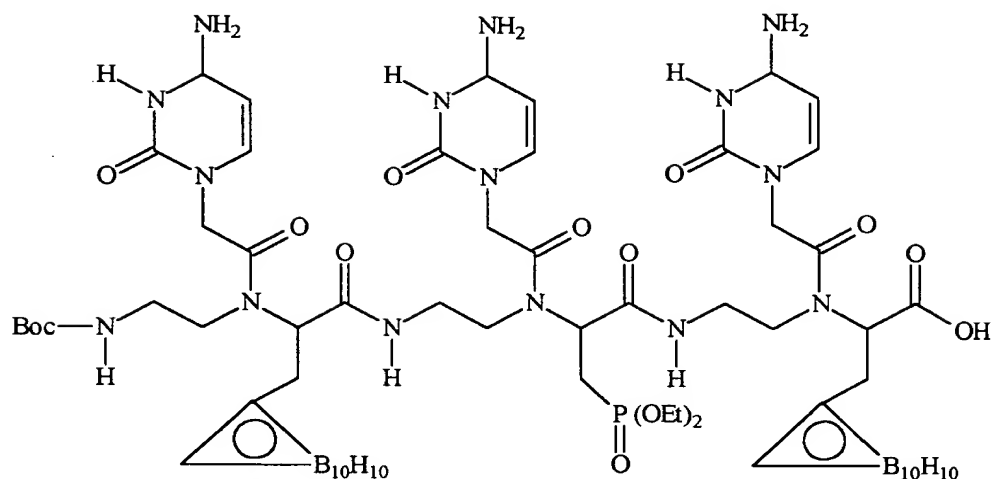
Schritt 9: Waschen mit DMF (2 ml, 3 x 20 Sekunden) und Methylenchlorid (3 ml, 3 x 20 Sekunden).

Schritt 10: Wiederholen des Synthesesyklus ab Schritt 2, in Schritt 6 werden 4 Äquivalente Reaktionsprodukt aus Beispiel 6 statt Reaktionsprodukt aus Beispiel 8 eingesetzt.

Schritt 11: Trocknen im Stickstoffstrom.

Man erhält das Reaktionsprodukt in 97%-iger Ausbeute.

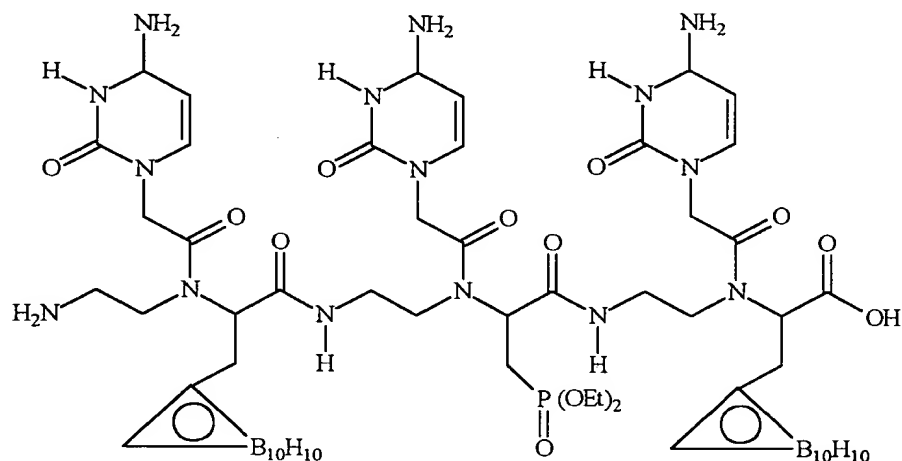
Beispiel 11: Herstellung von



Das Reaktionsprodukt aus Beispiel 10 wird in Methanol suspendiert und eine katalytische Menge Platin auf Kohlenstoff zugefügt. Das Reaktionsgemisch wird in einer Wasserstoffatmosphäre hydriert.

Nach Beendigung der Reaktion wird das Lösungsmittel entfernt und das Produkt durch präparative HPLC gereinigt. Man erhält das Reaktionsprodukt in 96%iger Ausbeute.

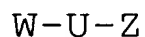
Beispiel 12: Herstellung von



Das Reaktionsprodukt aus Beispiel 11 wird in Methylenchlorid suspendiert. Es werden jeweils 1 ml Trifluoressigsäure und Thiophenol zugefügt. Nach Beendigung der Reaktion wird das Reaktionsprodukt durch präparative HPLC gereinigt. Man erhält das Reaktionsprodukt in 99%iger Ausbeute.

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel

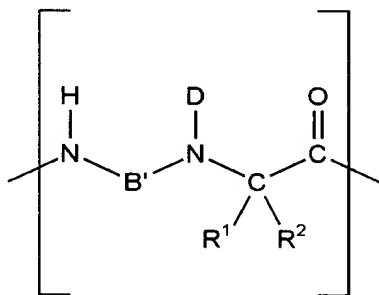


wobei W ein H-Atom, eine Aminosäure- oder PNA-Einheit ist,

U mindestens eine Einheit der Formel Y und gegebenenfalls eine oder mehrere Aminosäure- und/oder PNA-Einheiten enthält,

Z eine OH-Funktion, eine Aminosäure-, oder PNA-Einheit ist,

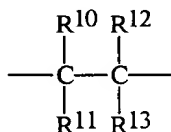
Y eine Einheit der Formel



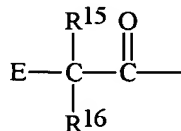
Y

ist, worin

B' eine Gruppe der Formel,



D eine Gruppe der Formel,



ist,

die Reste R^{10} bis R^{13} jeweils unabhängig voneinander bis zu 20 C-Atome umfassen und unabhängig voneinander H-Atome, unsubstituierte Alkyl-, Alkenyl-, Alkaryl-, Aryl-, oder alicyclische Reste sind, wobei die Reste verzweigt oder unverzweigt sind, und optional jeweils zwei der Reste R^{10} bis R^{13} , die durch bis zu zwei Kohlenstoffatome voneinander getrennt sind, Bestandteile eines gemeinsamen Ringsystems sind, wobei dieses Ringsystem ein unsubstituierter oder mit einem verzweigten oder unverzweigten C_1-C_5 Alkylrest substituierter alicyclischer Monocyclus (3-8 Ringatome) oder ein Phenyl-Ring ist,

die Reste R^{15} und R^{16} jeweils unabhängig voneinander bis zu 20 C-Atome umfassen und unabhängig voneinander H-Atome, unsubstituierte Alkyl-, Alkenyl-, Alkaryl-, Aryl-, oder alicyclische Reste sind, wobei die Reste verzweigt oder unverzweigt sind, und optional die Reste R^{15} und R^{16} Bestandteile eines gemeinsamen Ringsystems sind, wobei dieses Ringsystem ein unsubstituierter oder mit einem verzweigten oder unverzweigten C_1-C_5 Alkylrest substituierter alicyclischer Monocyclus (3-6 Ringatome) ist,

E eine natürliche oder nichtnatürliche gegebenenfalls mit Schutzgruppen substituierte, zur Watson-Crick- oder Hoogsteen-Basenpaarung fähige Nukleobase ist,

die Reste R^1 und R^2 jeweils unabhängig voneinander H-Atome, Alkyl-, Alkenyl-, Alkaryl-, Aryl-, oder alicyclische Reste mit bis zu 20 C-Atomen sind, wobei mindestens einer der Reste R^1 und R^2 eine oder mehrere Phosphonsäureester-, Phosphonsäure- oder Carboran-Funktionen aufweist.

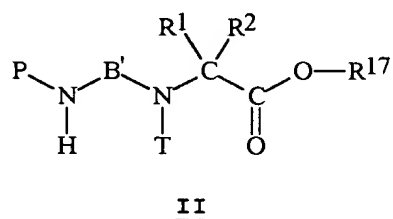
2. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie insgesamt aus bis zu 50 dieser Einheiten W, U und Z bestehen.

3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß W ein H-Atom, U eine oder mehrere Einheiten der Formel Y und Z eine OH-Gruppe ist.

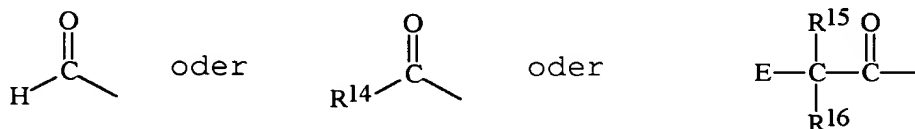
4. Verbindungen nach einem der vorstehenden Ansprüche, worin mindestens einer der Reste R¹ oder R² eine oder mehrere Phosphonsäureester- oder Phosphonsäure-Funktionen aufweist.

5. Verbindungen nach einem der vorstehenden Ansprüche, worin mindestens einer der Reste R¹ oder R² eine oder mehrere Carbaboran-Funktionen aufweist.

6. Verbindungen der allgemeinen Formel II



,worin T ein H-Atom oder eine Gruppe der Formel



ist,

der Rest R¹⁷ ein H-Atom oder ein Allyl-, Benzyl, Ethyl-, Methyl-, 2,2,2-Trichlor-tert.butyl-, 2,2,2-Trichlorethyl-, α-Chloro-(trifluormethyl)benzyl-, 2-(p-Toluolsulfonyl)ethyl-, Diphenylmethyl-, 2-(Trimethylsilyl)ethyl-, Methoxymethyl-, (2-Trimethylsilyl)ethoxymethyl-, Benzyloxymethyl-, oder ein (2-Methoxy)ethyloxymethyl-Rest ist,

der Rest P ein H-Atom oder Aminschutzgruppe ist,

der Rest R^{14} eine Gruppe der Formel CH_nX_{3-n} ($n = 0$ bis 3 , $X = F, Cl, Br, I$), eine Phenyl- oder para-Methoxyphenyl-Gruppe ist,

B' , E , die Reste R^1 und R^2 , sowie R^{15} und R^{16} wie in Anspruch 1 bis 5 definiert sind.

7. Verbindungen nach Anspruch 6, wobei der Rest R^{17} kein H-Atom ist und an eine feste Phase gebunden ist.

8. Verbindungen nach Anspruch 6 oder 7, wobei die Aminschutzgruppe eine Fmoc-, Boc-, Cbz-, Mmt- oder eine Bhoc-Schutzgruppe ist.

9. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet daß Verbindungen nach den Ansprüchen 6 bis 8 in an sich bekannter Weise umgesetzt werden.

10. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Krebstherapie.

Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft neue Oligomere, die mit Phosphonsäureester-, Phosphonsäure- oder Carbaboran-Funktionen substituierte PNA-Einheiten enthalten sowie mit Phosphonsäureester-, Phosphonsäure- oder Carbaboran-Funktionen substituierte PNA-Monomere, aus denen die neuen Oligomere hergestellt werden.

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS**

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

| | | | |
|---|---|---|---|
| Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 10640-Ugichem | WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5 | | |
| Internationales Aktenzeichen PCT/EP 00/ 01852 | <table border="1"> <tr> <td>Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 03/03/2000</td> <td>(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 03/03/1999</td> </tr> </table> | Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 03/03/2000 | (Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 03/03/1999 |
| Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 03/03/2000 | (Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 03/03/1999 | | |
| Anmelder UGICHEM GMBH et al. | | | |

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 2 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

☐ in der internationalen Anmeldung in Schriftlicher Form enthalten ist.

☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☐ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der **Zeichnungen** ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. ---

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ keine der Abb.

☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS**

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

| | |
|---|---|
| Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 10640-Ugichem | WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5 |
| Internationales Aktenzeichen PCT/EP 00/ 01852 | Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 03/03/2000 |
| (Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 03/03/1999 | |
| Anmelder UGICHEM GMBH et al. | |

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 2 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

☐ in der internationalen Anmeldung in Schriftlicher Form enthalten ist.

☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☐ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der **Zeichnungen** ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. ---

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

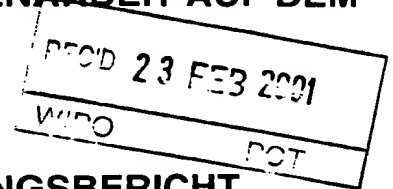
☐ keine der Abb.

VERTRAG ÜBER INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)



| | | |
|--|--|---|
| Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 10640-Ugichem | WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416) | |
| Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/01852 | Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 03/03/2000 | Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 03/03/1999 |
| Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07K14/00 | | |
| Anmelder UGICHEM GMBH et al. | | |



- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 5 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

 Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☒ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

| | |
|--|---|
| Datum der Einreichung des Antrags 20/09/2000 | Datum der Fertigstellung dieses Berichts 21.02.2001 |
| Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465 | Bevollmächtigter Bediensteter Heckl, K Tel. Nr. +49 89 2399 8430  |

I. Grundlage des Berichts

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

Beschreibung, Seiten:

1-20 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-10 ursprüngliche Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/01852

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

1. Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

☐ die gesamte internationale Anmeldung.

☒ Ansprüche Nr. 10.

Begründung:

☒ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):
siehe Beiblatt

☐ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie hierzu nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):

☐ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.

☐ Für die obengenannten Ansprüche Nr. wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.

2. Eine sinnvolle internationale vorläufige Prüfung kann nicht durchgeführt werden, weil das Protokoll der Nukleotid- und/oder Aminosäuresequenzen nicht dem in Anlage C der Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard entspricht:

☐ Die schriftliche Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

☐ Die computerlesbare Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/01852

| | | |
|--------------------------------|-----------------|------|
| Neuheit (N) | Ja: Ansprüche | 1-10 |
| | Nein: Ansprüche | |
| Erfinderische Tätigkeit (ET) | Ja: Ansprüche | 1-10 |
| | Nein: Ansprüche | |
| Gewerbliche Anwendbarkeit (GA) | Ja: Ansprüche | 1-9 |
| | Nein: Ansprüche | |

2. Unterlagen und Erklärungen
siehe Beiblatt

Zu Punkt III

Keine Erstellung eines Gutachtens über gewerbliche Anwendbarkeit

Anspruch 10 bezieht sich auf einen Gegenstand, der nach Auffassung dieser Behörde unter die Regel 67.1 (iv) PCT fällt. Daher wird über die gewerbliche Anwendbarkeit des Gegenstands dieser Ansprüche kein Gutachten erstellt (Artikel 34(4) a) (i) PCT).

Für die Beurteilung der Frage, ob der Gegenstand von Anspruch 10 gewerblich anwendbar ist, gibt es in den PCT-Vertragsstaaten keine einheitlichen Kriterien. Die Patentierbarkeit kann auch von der Formulierung der Ansprüche abhängen. Das EPA beispielsweise erkennt den Gegenstand von Ansprüchen, die auf die medizinische Anwendung einer Verbindung gerichtet sind, nicht als gewerblich anwendbar an; es können jedoch Ansprüche zugelassen werden, die auf eine bekannte Verbindung zur erstmaligen medizinischen Anwendung und die Verwendung einer solchen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels für eine neue medizinische Anwendung gerichtet sind.

Zu Punkt V Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

Neuheit und erfinderische Tätigkeit (Art.33(2) und (3) PCT):

Die Oligomere der vorliegenden Erfindung, die mit Phosphonsäureester-, Phosphosäure- oder Carbaboran-Funktion substituierte PNA-Einheiten enthalten, sind durch die Anwesenheit mindestens einer Einheit der Formel Y charakterisiert. Diese Einheit ist gegenüber dem genannten Stand der Technik neu und kann auch von diesem nicht in naheliegender Weise angeleitet werden.

Daher werden Neuheit und erfinderische Tätigkeit für den Gegenstand von Anspruch 1 anerkannt. Dies trifft sinngemäß auch für die Verbindungen nach Anspruch 6 zu, die als Ausgangsstoffe für die Oligomere gemäß Anspruch 1 dienen. Ebenso ist das Verfahren zur Herstellung und die Verwendung der erfindungsgemäßen Oligomere neu und erfinderisch.

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

| | | |
|--|---|--|
| Applicant's or agent's file reference 10640-Ugichem | FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416) | |
| International application No. PCT/EP00/01852 | International filing date (day/month/year) 03 March 2000 (03.03.00) | Priority date (day/month/year) 03 March 1999 (03.03.99) |
| International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07K 14/00 | | |
| Applicant UGICHEM GMBH | | |

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet.



This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

| | |
|--|--|
| Date of submission of the demand 20 September 2000 (20.09.00) | Date of completion of this report 21 February 2001 (21.02.2001) |
| Name and mailing address of the IPEA/EP | Authorized officer |
| Facsimile No. | Telephone No. |

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP00/01852

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.)*:

- ☒ the international application as originally filed.
- ☐ the description, pages 1-20, as originally filed,
 pages _____, filed with the demand,
 pages _____, filed with the letter of _____,
 pages _____, filed with the letter of _____.
- ☐ the claims, Nos. 1-10, as originally filed,
 Nos. _____, as amended under Article 19,
 Nos. _____, filed with the demand,
 Nos. _____, filed with the letter of _____,
 Nos. _____, filed with the letter of _____.
- ☐ the drawings, sheets/fig _____, as originally filed,
 sheets/fig _____, filed with the demand,
 sheets/fig _____, filed with the letter of _____,
 sheets/fig _____, filed with the letter of _____.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/EP 00/01852

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: III.1

Claim 10 relates to a subject matter which, in the opinion of the Examining Authority, falls within PCT Rule 67.1(iv). No opinion is therefore established with regard to industrial applicability (PCT Article 34(4)(a)(i)).

The PCT Contracting States do not have uniform criteria for assessing the industrial applicability of Claim 10 in its present form. Patentability may depend on the wording of the claims. The EPO, for example, does not recognize the industrial applicability of claims to the medical use of a compound; it does, however, allow claims to the first medical use of a known compound or to the use of such a compound in the manufacture of a drug for a new medical application.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/EP 00/01852

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

| | | | |
|-------------------------------|--------|------|-----|
| 1. Statement | | | |
| Novelty (N) | Claims | 1-10 | YES |
| | Claims | | NO |
| Inventive step (IS) | Claims | 1-10 | YES |
| | Claims | | NO |
| Industrial applicability (IA) | Claims | 1-9 | YES |
| | Claims | | NO |

2. Citations and explanations

Novelty and inventive step (PCT Article 33(2) and (3)):

The oligomers of the present invention, which contain PNA units substituted with phosphonic acid ester functions, phosphonic acid functions or carborane functions, are characterized by the presence of at least one unit of formula Y. This unit is novel over the cited prior art and cannot be derived therefrom in an obvious manner.

The subject matter of Claim 1 is therefore considered novel and inventive. The same applies to the compounds as per Claim 6, which are starting materials for the oligomers as per Claim 1. The method of production and the use of the oligomers disclosed in the invention are likewise novel and inventive.